



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REPERCUSSÕES ORAIS ASSOCIADAS AO USO DE  
QUIMIOTERAPIA EM DOENTES COM LEUCEMIA**

Trabalho submetido por  
**Joana Filipa Moreira Almas Fernandes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Outubro de 2018**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REPERCUSSÕES ORAIS ASSOCIADAS AO USO DE  
QUIMIOTERAPIA EM DOENTES COM LEUCEMIA**

Trabalho submetido por  
**Joana Filipa Moreira Almas Fernandes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Carlos Zagalo**

e coorientado por  
**Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas**

**Outubro de 2018**



## Dedicatória

*“Enquanto houver lembrança,  
a saudade é eterna”*  
A ti, meu querido avô.



## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Carlos Zagalo, agradeço toda a confiança depositada neste trabalho e a sua disponibilidade.

À Professora Doutora Maria Alzira Cavacas, por todo o carinho e compreensão acrescida ao longo deste processo. Pela sua enorme disponibilidade, paciência e partilha de conhecimento. Um obrigada de coração.

Aos meus pais, Maria e Jorge, palavras nunca serão suficientes. Obrigada por acreditarem sempre em mim e por me terem proporcionado a concretização deste sonho sem reservas.

À minha avó, por ser uma fonte de inspiração constante. Não há amor maior.

Aos meus amigos de uma vida e para a vida, a uma segunda família, por compreenderem sempre a minha ausência ao longo desta etapa e por serem eternamente o meu porto seguro.

A todas as amizades que esta Instituição me trouxe e que tornaram este percurso inesquecível. Em especial à Ana Teresa, Andreia Pimenta, Filipa Rodrigues e Inês Cruz, obrigada pela vossa presença constante na minha vida, pelas palavras de conforto e pelos momentos de felicidade. Meus corações bons.

À Inês Ferreira, melhor amiga e parceira de box, que o destino do primeiro dia seja o mesmo até sermos velhinhas.

Ao João, ao meu querido João, por todos os dias fazer do seu coração a minha casa. Adoro-te.





## **Resumo**

A leucemia apresenta uma incidência significativa a nível mundial, é considerada uma doença neoplásica em que o normal desenvolvimento, diferenciação e produção das células sanguíneas são afetados. Pacientes diagnosticados com leucemia, sujeitos a terapia através da quimioterapia, podem desenvolver complicações orais que comprometem a sua qualidade de vida e bem-estar. Desta forma, torna-se crucial a todos os profissionais de saúde, incluindo os médicos dentistas, a realização de uma avaliação de carácter minucioso e delicado, antes, durante e após o tratamento quimioterápico, com o intuito preventivo e ou de redução da magnitude das repercussões orais decorrentes, quer da patologia, quer do tratamento em si, sendo o objetivo principal proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes pacientes e uma normalização do bem-estar físico e psicológico dos mesmos. Para tal, é imperativo que o médico dentista detenha conhecimento das manifestações orais decorrentes desta patologia/tratamento e as suas manifestações clínicas, sendo este o objetivo desta monografia.

**Palavras-chave:** Cancro, Leucemia, Quimioterapia, Complicações orais



## **Abstract**

Leukemia has a significant incidence worldwide, is considered a neoplastic disease in which normal development, differentiation and production of blood cells are affected. Patients diagnosed with leukemia undergoing chemotherapy therapy may develop oral complications that compromise their quality of life and well-being. In this way, it is crucial for all health professionals, including dentists, to carry out a thorough and delicate evaluation before, during and after chemotherapy treatment, in order to prevent or reduce the magnitude of oral repercussions resulting from both the pathology and the treatment itself, the main objective being to provide a better quality of life for these patients and a normalization of the physical and psychological well-being of these patients. To this end, it is imperative that the dentist should have knowledge of the oral manifestations resulting from this pathology/treatment and its clinical manifestations, which is the purpose of this monograph.

**Key words:** Cancer, Leukemia, Chemotherapy, Oral complications



## Índice Geral

I.	INTRODUÇÃO.....	11
II.	DESENVOLVIMENTO .....	13
1.	A DOENÇA ONCOLÓGICA .....	13
1.1.	Considerações gerais .....	13
1.1.1.	Definição .....	13
1.1.2.	Incidência.....	13
1.1.3.	Carcinogénese.....	14
2.	LEUCEMIA .....	18
2.1.	Definição .....	18
2.2.	Considerações Gerais .....	19
2.3.	Fisiopatologia .....	20
2.4.	Classificação da Leucemia .....	21
2.4.1.	Leucemia linfóide aguda .....	22
2.4.2.	Leucemia linfóide crónica .....	23
2.4.3.	Leucemia mielóide aguda.....	24
2.4.4.	Leucemia mielóide crónica.....	25
3.	QUIMIOTERAPIA COMO TERAPIA ONCOLÓGICA .....	27
3.1.	Definição .....	27
3.2.	Mecanismo de ação .....	27
3.3.	Mecanismo de resistência.....	29
3.4.	Classificação dos agentes quimioterápicos .....	30
3.5.	Considerações gerais .....	31
3.6.	TIPOS DE QUIMIOTERAPIA.....	33
3.6.1.	Indução primária.....	33
3.6.2.	Quimioterapia Neoadjuvante.....	34
3.6.3.	Quimioterapia Adjuvante .....	34

3.6.4.	Quimioterapia Combinada.....	35
4.	COMPLICAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO USO DE QUIMIOTERAPIA .....	36
4.1.	Incidência .....	36
4.2.	Classificação.....	36
4.3.	Importância da prevenção.....	37
4.4.	Condições gerais.....	38
4.5.	Manifestações Oraís .....	39
4.5.1.	Xerostomia .....	39
4.5.2.	Disgeusia .....	40
4.5.3.	Mucosite oral .....	41
4.5.4.	Sangramento gengival .....	46
4.5.5.	Infeções .....	47
4.5.5.1.	Infeções virais .....	48
4.5.5.2.	Infeções bacterianas .....	49
4.5.5.3.	Infeções fúngicas .....	50
III.	CONCLUSÃO .....	53
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	55

## Índice de figuras

<b>Figura 1-</b> A carcinogénese em múltiplos passos, conforme descrito por Vogelstin. Adaptado de Ryan & Faupel-Badger, (2016) .....	14
<b>Figura 2-</b> Hematopoiese normal. Adaptado de Rose-Inman & Kuehl, (2014).....	21
<b>Figura 3-</b> O ciclo celular é dividido em várias fases G1, S, G2 e M, cada uma das quais é variável de acordo com o tipo de célula e a sua taxa de crescimento. A atividade de diferentes classes de certos agentes quimioterápicos (antibióticos anti-tumorais, antimetabólitos, taxóides, alcaloides anti-mitóticos) é ótima em diferentes fases do ciclo celular, enquanto os agentes alquilantes são inespecíficos em relação à fase em que atuam. Adaptado de (Caley & Jones, 2012).....	28
<b>Figura 4-</b> Prevalência das manifestações orais mais abundantes antes do diagnóstico da leucemia e durante a terapêutica adotada. Adaptado de Santos et al. (2003).....	36
<b>Figura 5-</b> Mucosite oral. Adaptado de Rodríguez-Caballero et al., (2012).....	42
<b>Figura 6-</b> Modelo atual de cinco fases da patogenia da mucosite oral. Adaptado de Lalla, Sonis, & Peterson, (2008).....	46
<b>Figura 7-</b> Sangramento espontâneo dos tecidos gengivais num paciente trombocitopénico. Adaptado de Walsh, (2010).....	47
<b>Figura 8-</b> HSV nos lábios e na língua. Adaptado de Miller et al., (2012).....	49
<b>Figura 9-</b> Lesão de candidíase pseudomembranosa no palato. Adaptado de Miller et al., (2012). .....	51
<b>Figura 10-</b> Paciente com LLA apresentando queilite angular, candidíase pseudomembranosa no palato e lesão eritematosa na ponta da língua. Adaptado de Gordón-Núñez, Pereira Pinto, Souza, Oliveira, & Fernandes, (2005). .....	52

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1</b> -Classificação bioquímica dos agentes quimioterápicos. Adaptado de Dickens & Ahmed (2018).....	30
<b>Tabela 2</b> -Escala de status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental. Adaptado de Péus, Newcomb, & Hofer (2013).....	33
<b>Tabela 3</b> -Fonte Organização Mundial da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Critérios comuns de terminologia para eventos adversos. Adaptado de Velten et al., (2017). .....	40
<b>Tabela 4</b> -Recomendações para classificação e efeitos tóxicos subagudos (Organização Mundial da Saúde. Adaptado de Miller et al., (2012). .....	43
<b>Tabela 5</b> -Critérios comuns de terminologia para eventos adversos, versão 4.0 (Instituto Nacional do Câncer). Adaptado de Miller et al., (2012). .....	43



## **Índice de abreviaturas**

**CB-** Crise blástica

**DNA-** Ácido Desoxirribonucleico

**FA-** Fase acelerada

**FC-** Fase crónica

**LLA-** Leucemia linfóide aguda

**LLC-** Leucemia linfóide crónica

**LMA-** Leucemia mielóide aguda

**LMC-** Leucemia mielóide crónica

**MD-** Médico dentista

**MO-** Mucosite oral

**OMS-** Organização Mundial de Saúde

**QT-** Quimioterapia

**RNA-** Ácido ribonucleico

**SGH-** Hipofunção da glândula salivar

**TCTH-** Transplante células-tronco hematopoiéticas

**TNF-alfa-** Fator de necrose tumoral alfa



## **I. INTRODUÇÃO**

Na perspectiva do médico dentista (MD), os pacientes oncológicos podem apresentar desafios significativos em relação ao modo de como e quando tratar. É crucial que aquando do diagnóstico de qualquer tipo de cancro, possam ser de igual forma corretamente diagnosticados para doenças dentárias e para fatores que possam por si só prejudicar a correta higiene oral ou que possam originar problemas, tais como, sangramento e infeção gengival, durante o período de cuidados de saúde, estando o paciente em internamento ou em ambulatório (Walsh, 2010).

A leucemia apresenta-se de diversas formas, com aspetos clínicos típicos, sendo a leucemia linfocítica aguda (LLA) mais recorrente em crianças, leucemia mieloide aguda (LMA) em adolescentes e jovens adultos, leucemia mieloide crónica (LMC) em adultos e leucemia linfocítica crónica (LLC) em pacientes com idade acima dos 40 anos e em idosos (Shankarapillai, Nair, George, & Walsh, 2010).

A quimioterapia (QT) consiste no uso de agentes quimioterápicos injetáveis que por sua vez provocam um decréscimo na imunidade do paciente, propiciando assim o aparecimento de lesões orais, que muitas vezes são desconhecidas pelo paciente bem como no seu seio familiar. A higiene oral deficiente ou a pré-existência de focos infecciosos são fatores que aumentam por si só a predisposição para o risco de infeções orais durante a QT. Por sua vez, é necessário um acompanhamento mais próximo e atento, pelo MD possibilitando assim a prevenção e a redução dessas possíveis lesões na cavidade oral associadas á QT, propiciando um decréscimo no risco de desenvolver tanto complicações sistémicas como complicações locais (Kreuger, Savoldi, Hoffman, & Diegol, 2011; Lopes, Nogueira, & Lopes, 2012).

As complicações orais podem comprometer os protocolos de tratamento da QT, fazendo com que exista uma necessidade de redução da dose administrada, mudança no protocolo de tratamento, ou até mesmo a descontinuidade do tratamento antineoplásico, afetando diretamente a capacidade de sobrevivência do paciente (Zimmermann C, Meurer I, Grando LJ, Gonzaga del Moral JA, Da Silva Rath IB, 2015).



## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. A DOENÇA ONCOLÓGICA**

#### **1.1. Considerações gerais**

##### **1.1.1. Definição**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (2014) definiu o cancro como sendo uma ocorrência onde se verifica um descontrolado crescimento e multiplicação celular que provêm de uma mudança numa única célula. Esta alteração pode ter início em agentes externos e/ou fatores genéticos hereditários, sendo qualquer parte do corpo passível de ser afetada. A transformação de uma célula normal numa célula tumoral ocorre através de um processo multifásico em que o crescimento celular muitas vezes invade o tecido circundante e há então a ocorrência de metástases. Essas mudanças resultam da interação entre fatores genéticos e agentes externos, sendo estes divididos em três categorias distintas:

- Carcinogénicos físicos (radiação ionizante, radiação ultravioleta ou amianto)
- Carcinogénicos químicos (cloreto de vinil, ou betaftilamina, componentes do fumo do tabaco, aflatoxina (presente nos alimentos) e arsénico (presente na água potável));
- Carcinogénicos biológicos (infecções virais, parasitas ou bactérias) (OMS, 2014).

##### **1.1.2. Incidência**

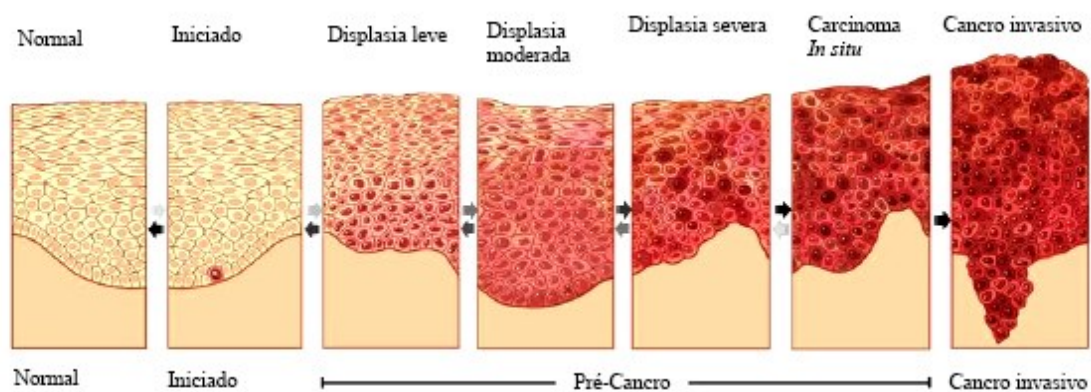
O cancro é mundialmente considerado uma das causas predominantes de morte, sendo apenas ultrapassado pelas doenças cardiovasculares e circulatórias. Este fator é um sério problema em relação à saúde pública. Segundo uma estimativa realizada pela OMS, em 2030, existirão, 17 milhões de óbitos causados pelo cancro e 75 milhões de habitantes anualmente serão diagnosticados com esta patologia. O crescente aumento na incidência poderá ser explicado pelo crescimento e envelhecimento da população mundial, assim como o aumento na prevalência de certos fatores de risco, tais como falta / pouca atividade física, hábitos tabágicos e o excesso de peso / obesidade ( Lozano et al., 2012; Torre et al., 2015; Velten, Zandonade, & Monteiro de Barros Miotto, 2017)

A redução da incidência e da mortalidade por cancro em vários países desenvolvidos obtiveram-se devido a vários fatores, incluindo investimentos da prevenção e deteção precoce, implementação de diferentes abordagens de diagnóstico e de tratamento, bem como mudanças no estilo de vida e no desenvolvimento de vacinas de prevenção. Sendo que os países em desenvolvimento ainda não obtiveram reduções nesta incidências (Luengo-Fernandez, Leal, Gray, & Sullivan, 2013; Velten et al., 2017).

Modalidades contemporâneas de tratamento do cancro incluem: ressecção cirúrgica, QT, radioterapia e transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), considerados uma forma de imunoterapia, administrados isoladamente ou usados em combinação (Wong, 2014).

### 1.1.3. Carcinogénese

Sabemos que, seja a partir de uma predisposição genética subjacente, processos endógenos na célula, infeção bacteriana ou viral e / ou outros fatores exógenos como sol, tabaco, exposição química ou à radiação, é o próprio genoma celular que sofre alterações genéticas suficientes para eventualmente transformar uma célula normal em maligna. Vários estudos demonstram que a maior parte dos cancros têm uma história natural de progressão, evoluindo de displasia para hiperplasia para carcinoma *in situ* e, eventualmente, para tumor maligno invasivo (Figura 1) (Ryan & Faupel-Badger, 2016).



**Figura 1**-A carcinogénese em múltiplos passos, conforme descrito por Vogelstin. Adaptado de Ryan & Faupel-Badger, (2016)

O bloqueio da apoptose face aos danos genéticos significativos pode facilitar a aglomeração de células aberrantes e pode-se tornar um ponto crítico na patogénese da malignidade. As neoplasias podem ser classificadas como benignas ou malignas, dependendo das suas características celulares. As células constituintes de uma neoplasia maligna proliferam autonomamente, diferenciam-se, invadem tecidos adjacentes e frequentemente metastatizam tecidos que não estão diretamente relacionados com a neoplasia. As células, que são parte de neoplasias benignas, crescem mais lentamente e, em geral, não perturbam a função tecidual normal, a menos que comprimam estruturas vitais (Oliveira et al., 2007).

Estudos efetuados em animais e estudos “in vitro” possibilitaram aos investigadores chegar à conclusão de que a patogénese neoplásica é um processo complexo que pode ser dividido em três estágios distintos, do ponto de vista operacional. São eles: iniciação, promoção e progressão (Oliveira et al., 2007).

Mudanças na estrutura do genoma ocorrem em todas as três fases do desenvolvimento neoplásico. Mudanças na expressão génica ocorrem também durante o estágio de promoção, com proliferação seletiva de células iniciais e o desenvolvimento de células pré-neoplásicas. Durante o início e a promoção, a proliferação assim como a apoptose celular podem ocorrer em diferentes taxas, enquanto permanecem equilibradas. Durante a progressão, esse equilíbrio é modificado e a partir daí surge malignidade (Oliveira et al., 2007).

### **1.1.3.1. Fases do desenvolvimento neoplásico**

#### **1.1.3.1.1. Iniciação**

A iniciação dá-se quando células normais ficam vulneráveis a uma evolução maligna e inibição da apoptose. Este fenómeno é causado por mudanças genéticas irreversíveis. A célula inicial não é considerada uma célula neoplásica, a sua transformação é dada depois da ocorrência de sucessivas mudanças genotípicas e fenotípicas. De uma perspetiva fenotípica, a célula inicial é semelhante às células remanescentes. Sofre mutações e estas induzem a proliferação, mas não a diferenciação. A carcinogénese inicia-se através de danos no DNA. No processo de iniciação, originam-se duas novas células iniciais, este mecanismo é assegurado pela permanência da simetria

aquando da divisão celular. A iniciação é um fenómeno rápido e irreversível e é transmitido para células filhas. Se a proliferação celular ocorrer antes da ação dos mecanismos de reparação de DNA, esta torna-se irreversível e permanente. A iniciação pode iniciar-se através de mutações espontâneas, como depurinação e desaminação do DNA ou por erros na sua replicação (Oliveira et al., 2007).

#### **1.1.3.1.2. Promoção**

Os promotores não interagem diretamente com o DNA e desencadeiam efeitos biológicos sem serem metabolicamente ativados. Esses agentes aumentam a proliferação celular em tecidos suscetíveis, contribuindo no sentido de corrigir mutações, melhorar as alterações de expressão genética e causar alterações no controlo do crescimento celular. Por outro lado, podem causar danos indiretos no DNA por oxidação e atrasam a inibição natural da fase de repouso celular. A eficácia do promotor depende da sua concentração e da quantidade de tempo que está presente no tecido alvo. A promoção é um estágio reversível, após o desaparecimento de um promotor há a possibilidade de haver uma regressão na proliferação celular, provavelmente por apoptose. Os agentes promotores têm dois mecanismos de ação, ou atuam por especificidade a um determinado tecido ou por ação simultânea em vários. Neste último caso podemos considerar que o promotor tem um efeito indireto - aumentando a frequência da divisão celular, promovendo o aparecimento de erros na replicação do DNA, bem como mutações. Apenas as células indiferenciadas, nas quais a divisão é estimulada e que sobreviveram à apoptose, participam no estágio de promoção e contribuem para o aparecimento de uma neoplasia maligna. (Oliveira et al., 2007).

#### **1.1.3.1.3. Progressão**

A sequência de lesões identificadas, histopatologicamente, entre a fase de iniciação e a fase de promoção são designados como lesões pré-neoplásicas e / ou neoplasias benignas. A transformação em lesões malignas é o último dos estágios da carcinogénese bem como o mais extenso - designado de progressão, em que a proliferação celular não depende da presença de um estímulo. É caracterizada pela sua irreversibilidade, crescimento acelerado, instabilidade, metastização e alterações nos processos bioquímicos, metabólicos e morfológicos característicos das células. Para que se



desenvolva uma progressão neoplásica é necessário que ocorra um fenómeno de angiogénese, que antecede o desenvolvimento de características que contribuem para que haja ocorrência de malignidade e por sua vez, a sua inibição resulta no atraso da evolução da neoplasia (Oliveira et al., 2007).

## 2. LEUCEMIA

### 2.1. Definição

A leucemia é uma neoplasia maligna que afeta o sistema hematopoiético, alterando o normal desenvolvimento e diferenciação de células sanguíneas. Caracteriza-se pela progressiva e excessiva produção de blastos na medula óssea. Os blastos são células sanguíneas (leucócitos) que se encontram na forma imatura da sua formação e desenvolvimento. No estado leucémico, as células formadoras de glóbulos brancos, incluindo as células mieloides e / ou linfoides, exibem alterações hiperplásicas e produzem leucócitos imaturos ou anormais, o que leva à deterioração da função hematopoiética, acumulam-se células imaturas na medula óssea que impedem a formação de células sanguíneas normais, entre elas os glóbulos brancos, vermelhos e as plaquetas. Devido à crescente acumulação de blastos, outras células hematopoiéticas (eritrócitos, macrófagos / monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos) são suprimidos, o que se traduz por um crescimento anormal e uma acumulação descontrolada destes percursoros na medula óssea. À medida que a doença progride, os excessos de blastos disseminam-se na corrente sanguínea e infiltram órgãos e tecidos. A proliferação dos blastos leva a uma substituição dos elementos normais da medula óssea, resultando numa acumulação de células imaturas no sangue. Para além da medula óssea e das células sanguíneas, a leucemia pode afetar diversas zonas do tecido linfático, entre elas, os gânglios linfáticos. De um ponto de vista genético a leucemia pode ser definida como resultado de um conjunto de mutações genéticas ao nível do DNA das denominadas *stem-cell* ou células precursoras, originando alterações nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Podem manifestar-se em quadros de anemia, hemorragias, aumento da suscetibilidade imunológica, e consequentemente morte (Angst, Dutra, Moreira, & Kantorski, 2011; Wagner, Fenchel, Back, Schulz, & Sachse, 2012 ; de Moraes et al., 2014; Lim & Kim, 2014).

As células leucémicas multiplicam-se de forma anómala, resultando na falha da medula que se traduz numa alteração de contagem de células sanguíneas. Quando não tratada, pode provocar a morte devido a quadros infecciosos, hemorrágicos ou ambos. O mecanismo de ação inclui expressão aberrante de proto-oncogenes, translocações cromossómicas, alterações nos fatores de transcrição e hiperdiploidia envolvendo mais de 50 cromossomas. As alterações cromossomáticas têm a capacidade de ativar os

oncogenes, permitindo assim a irregular proliferação de células hematopoiéticas, nas quais se verifica uma desregulação nos processos de apoptose e diferenciação, ou inativação do gene supressor de tumor (Babu et al, 2015).

Considera uma doença maligna do sangue, caracterizada pela proliferação descontrolada de células sanguíneas imaturas que se originam através de uma mutação de células-tronco hematopoiéticas. Essas células aberrantes competem por espaço na medula óssea com células normais, originando a sua falha e consequente morte (Zimmermann C, Meurer I, Grando LJ, Gonzaga del Moral JA, Da Silva Rath IB, 2015).

Continua incerta a etiologia da maioria das leucemias. Pressupõe-se que a origem esteja relacionada com exposição à radiação ionizante assim como outros tipos de radiação eletromagnética, infecção viral e exposição química. Têm sido demonstradas anomalias citogenéticas na sua maioria (Dores et al., 2011 ; de Moraes et al., 2014).

## **2.2. Considerações Gerais**

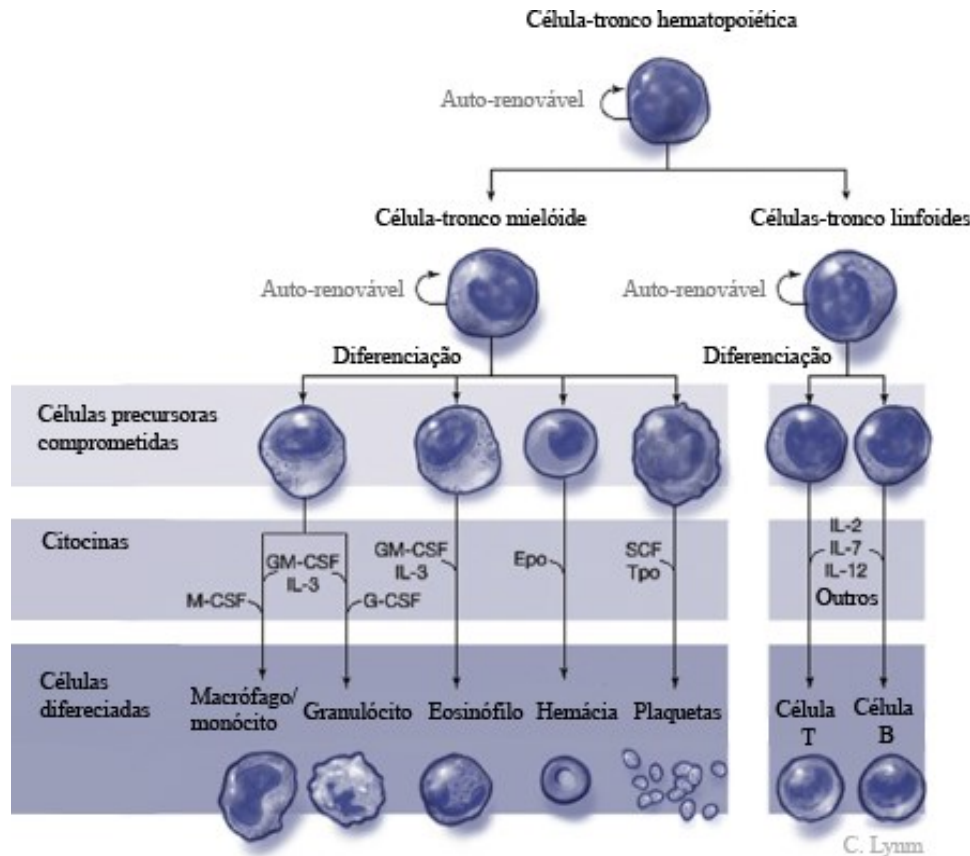
Os sintomas da leucemia estão associados aos efeitos da proliferação neoplásica e sua influência sobre as células hematopoiéticas não neoplásicas. Ao reduzir a produção de eritroblastos normais, surgem quadros de anemia, fraqueza, fadiga constante e palidez. A redução da produção de granulócitos é responsável pelo aparecimento de síndromes febris e infecciosos. Um nível reduzido de plaquetas facilita o aparecimento de quadros hemorrágicos espontâneos, petéquias, equimoses e hematomas. As células leucêmicas têm capacidade de infiltração direta no baço, nos linfonodos, no sistema nervoso central e na gengiva (Lim & Kim, 2014).

Apesar de múltiplas mutações genéticas serem necessárias para desenvolver leucemia, estudos epidemiológicos mostraram que certos grupos estão mais predispostos a desenvolver os tipos mielóides ou linfóides. Existe risco acrescido para os pacientes com anomalias cromossômicas (por exemplo, anemia de Fanconi), exposição a certos medicamentos ou toxinas, radiação e até mesmo para os portadores de síndromes mielodisplásicas, como a policitemia vera (Rose-Inman & Kuehl, 2014).

A população de células leucémicas na LLA e LMA resultam da proliferação por sucessivas divisões de um único tronco ou progenitor anormal da célula. A acumulação dessas células, resulta na substituição das células precursoras hematopoiéticas normais da medula óssea, levando à sua insuficiência. Uma característica peculiar das células leucémicas é a sua capacidade infiltrativa extramedular, em tecidos não linfoides e em todos os tecidos linfoides, característica na LMA. (Abdullah, Yahya, Kummoona, Hilmi, & Mirza, 2002).

### **2.3. Fisiopatologia**

A leucemia resulta de uma série de ocorrências mutacionais que ocorrem durante o processo complexo de hematopoiese. Todas as células pluripotentes na medula óssea proliferam em duas linhagens celulares: as células mieloides e as células linfoides (Figura 2). As células mieloides proliferam nas células terminais maduras dentro da medula óssea, enquanto os precursores linfoides migram para os órgãos linfoides (por exemplo, linfonodos, baço e timo) para completar a maturação. Tanto a leucemia mieloide como a linfoide, resultam de múltiplas mutações genéticas que permitem a proliferação descontrolada e a maturação anormal. A multiplicação preferencial de células leucémicas leva à diminuição da produção de células normais. Estas mutações podem levar a anomalias em qualquer passo no processo de maturação celular, no entanto todas as formas de leucemia têm em comum o conceito fundacional básico de que todas as células leucémicas derivam de uma única célula progenitora anormal. (Rose-Inman & Kuehl, 2014).



**Figura 2**-Hematopoiese normal. Adaptado de Rose-Inman & Kuehl, (2014)

#### 2.4. Classificação da Leucemia

A classificação de vários tipos de leucemia é baseada no comportamento biológico da doença, bem como nas características morfológicas, fenotípicas e citogenéticas das células neoplásicas. Nas formas crônica e aguda, de acordo com a evolução da doença. Nas formas linfocítica e mieloide, tendo em conta a linhagem celular (Angst et al., 2011; Wagner et al., 2012).

Sabe-se que a medula óssea é responsável quer pela formação de linfócitos quer pela formação de células mieloides (glóbulos vermelhos e plaquetas), razão pela qual foram criadas as definições dos diferentes tipos de leucemia, tendo em conta o tipo de células afetadas. Os principais tipos são: leucemia linfóide (que envolve um aumento de linfócitos) e leucemia mieloide (que envolve um aumento de granulócitos) (Girish Babu et al., 2016).

#### **2.4.1. Leucemia linfóide aguda**

A LLA representa aproximadamente 80% das leucemias, e ocorre principalmente em crianças, sendo a maior incidência entre os três e cinco anos de idade. Os tipos de cancro que afetam crianças menores de 15 anos de idade são distintos daqueles que afetam os adultos. A literatura relata que, durante a infância, a LLA é a neoplasia mais comum, representando 24% de todas as malignidades da infância e 75% de todas as leucemias da infância. É considerada uma patologia de difícil tratamento devido à disseminação das células cancerígenas na corrente sanguínea, acumulando-se em órgãos como o fígado, baço, rins, cérebro e órgãos reprodutores. (Carrillo, Vizeu, Soares-Júnior, Fava, & Odone Filho, 2010; de Moraes et al., 2014).

Este tipo de leucemia, do ponto de vista etiológico, resulta de alterações genéticas do linfoblasto. Essas alterações são consequentemente transmitidas à linhagem celular seguinte. A acumulação no compartimento medular destas células com capacidade proliferativa acrescida, resulta em pancitopenia, na qual os elementos sanguíneos se encontram reduzidos, e, se não for tratada com urgência, pode mesmo levar à morte. Pensa-se que as alterações genéticas mencionadas possam ser despoletadas por fatores externos como a radiação, alimentos, tabaco, agentes químicos ou até mesmo infeções. É caracterizada por uma descontrolada e excessiva produção de células linfóides, que sofreram uma precoce maturação e perderam a capacidade diferenciação, impedindo a normal produção de leucócitos e hemácias, assim como de plaquetas. A doença pode originar-se em células linfóides de diferentes linhagens, originando leucemias de células B ou T ou, às vezes, leucemia de linhagem mista. Os seus principais sintomas relacionam-se com deficiência de elementos sanguíneos, destacando-se anemia, astenia, dispneia, hemorragias, febre e uma maior suscetibilidade a infeções (de Moraes et al., 2014; Padmini & Bai, 2014).

O metabolismo do ácido fólico apresenta também um papel de relevo no desenvolvimento da doença, na medida em que os seus metabolitos podem provocar desordens ao nível da expressão genética e da estabilidade do DNA. Do mesmo modo, o metabolismo do folato tem um importante papel em diversas funções celulares, como a metilação, síntese e reparação do DNA, podendo desta forma dar origem a translocações,

deleções e inversões nas *stem cells* hematopoiéticas, que posteriormente evoluem para leucemia (Qin et al., 2014).

#### **2.4.2. Leucemia linfóide crônica**

A LLC é uma neoplasia do sistema linfo-hematopoético com características epidemiológicas peculiares que a diferenciam de outras leucemias. É extremamente rara nos países asiáticos e na população até aos 40 anos de idade, ao invés é a leucemia mais frequente nos países ocidentais, ocupando de 22% a 30% de todas as leucemias do adulto. (Yamamoto & Figueiredo, 2005; Wagner et al., 2012).

LLC envolve duas entidades relacionadas, ambas originárias de antigénios estimuladores de linfócitos B maduros, caracterizada pela acumulação de linfócitos-B com predisposição para evitarem o processo de apoptose e que evitam a morte da célula através da intercessão de sinais externos ou morrem por apoptose, apenas com o intuito de serem substituídos por células precursoras em proliferação. Pouco se sabe acerca dos mecanismos etiológicos da doença, mas sabe-se que a história familiar é um importante fator de risco para as gerações seguintes. A LLC é uma doença autossômica dominante, deste modo, familiares de primeiro grau apresentam maior probabilidade de transmissão da doença. Através de métodos de imunofluorescência, foram detetadas várias anomalias na grande maioria das células tumorais dos pacientes com CLL, sendo mais relevantes as deleções dos cromossomas 11q, 13q e 17p e ainda casos de trissomia no cromossoma 12 (Chiorazzi, 2013).

A LLC é uma doença lentamente progressiva. Caracterizada por níveis crescentes de linfócitos na corrente sanguínea, na medula óssea e nos tecidos linfáticos. A opção terapêutica em muitos casos baseia-se na observação periódica ou terapêutica expectante. A seleção do esquema terapêutico é baseada quer na evolução da LLC bem como nas características do paciente, incluindo comorbidades (Danese et al., 2011).

Alguns estudos evidenciam também a importância da angiogénese no desenvolvimento da LLC. Sabe-se que a desregulação deste processo contribui para a patologia cancerígena, pois o aumento de qualquer massa tumoral necessita da produção

de novos vasos para o seu crescimento, o que pode também afetar o normal desenvolvimento das células hematopoiéticas (Wróbel et al., 2013).

### **2.4.3. Leucemia mielóide aguda**

LMA também conhecida como mioblástica, é uma neoplasia hematológica que ocorre entre adolescentes e adultos jovens e representa aproximadamente 80% de todos os casos de leucemia relatada em adultos bem como aproximadamente 13.300 novos tipos de cancro casos por ano. A incidência de LMA aumenta com a idade e por vezes torna-se fatal, uma vez que os idosos são incapazes de tolerar altas doses citotóxicas dos ciclos de QT (Shankarapillai et al., 2010; Bradley, Dahman, Jin, Shickle, & Ginder, 2011).

A LMA é uma neoplasia mielóide agressiva, caracterizada pela acumulação e expansão de precursores mielóides imaturos na medula óssea e corrente sanguínea, juntamente com a supressão da atividade hematopoética normal. O desenvolvimento deste tipo de leucemia está relacionado com uma sucessão de alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem nas células hematopoiéticas, e que são responsáveis pela alteração dos processos celulares convencionais ao nível do crescimento, proliferação e diferenciação celular. Nesta condição, linhagem de monócitos cresce nos espaços da medula óssea, desencadeando problemas secundários, como neutropenia e trombocitopenia. As células malignas também se acumulam nos locais de lesão tecidual, resultando num agravamento da patologia inflamatória existente (Fogliato, Daudt, Bittencourt, & Cruz, 2003; Shankarapillai et al., 2010; Arpinati & Curti, 2014; Guan & Firth, 2015).

Pacientes com LMA estão imunologicamente e hematologicamente comprometidos no momento do diagnóstico, com neutropenia secundária ou pancitopenia devido à infiltração da medula por blastos leucémicos. A cavidade oral é uma importante fonte de septicemia nesses pacientes, uma vez que os tecidos da gengiva inflamada servem como um importante portal de entrada de bactérias e produtos bacterianos, como endotoxinas, que elevam os níveis séricos de citocinas inflamatórias, como interleucinas 1 e 6. Os sintomas mais frequentes são infeções locais, sangramento gengival, febre, petéquias e palidez (Shankarapillai et al., 2010).



A LMA é biologicamente heterogênea e existem muitas explicações patogênicas potenciais para a sua resistência ao tratamento, incluindo mutações em genes que envolvem proliferação, diferenciação e apoptose celular, resultando em perda de função; desregulação epigenética; vias de sinalização aberrantes, que consistem na ativação de tirosinas quinases, conferindo assim vantagens proliferativas ao clone; superexpressão de genes de resistência a múltiplos fármacos; função imune anormal; anomalias do microambiente da medula óssea; e a presença de células iniciadoras da leucemia resistentes à QT (Roboz, 2012; Arpinati & Curti, 2014).

O tratamento para LMA é intensivo, com vários ciclos de QT em estreita sucessão, com a opção de transplante de células-tronco alogênicas para os pacientes eleitos. No geral, as taxas de remissão observadas são boas: 70-80% em pacientes com menos de 60 anos de idade. No entanto, aproximadamente 60% dos pacientes sofrerão recidiva subsequente. Como consequência, a sobrevida global total em 5 anos é de 40%, que cai para 10% nos grupo de pacientes com mais de 65 anos de idade (Arpinati & Curti, 2014).

#### **2.4.4. Leucemia mielóide crônica**

A LMC representa aproximadamente 15% de todas leucemias e a sua incidência é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano. O seu diagnóstico é feito em média nas idades compreendidas entre os 55 e os 60 anos, com uma percentagem inferior a 10% dos casos relativos a pacientes com idade inferior a 20 anos (Shankarapillai et al., 2010).

A LMC é a doença das células estaminais hematopoiéticas precursoras (*stem-cell*), caracterizada por esplenomegalia, leucocitose com desvio à esquerda e pela presença do cromossoma Philadelphia (ph), que resulta de uma translocação equilibrada e recíproca entre os cromossomas 9q34 e 2q11, codificando assim a proteína BCR-ABL, caracterizada pela atividade aumentada de tirosina quinase. Todos os pacientes com LMC têm presente a proteína BCR-ABL, sendo geneticamente instável, a sua tendência é desenvolver múltiplas anomalias genómicas heterogêneas, a hiperatividade resulta na libertação de inibidores de apoptose e na libertação de efetores da proliferação celular e, através da produção ativa de tirosina quinase que por sua vez será responsável pela proliferação descontrolada e desregulada de células da linhagem mielóide, sendo a sua atividade refletida no início da oncogénese inicial da LMC e na progressão do fenótipo

leucémico de crónico para agudo. Os sintomas da doença não são muito específicos, havendo um ênfase na perda de peso, astenia e febre (Abdullah et al., 2002; Hehlmann, Hochhaus, & Baccarani, 2007; Baccarani et al., 2012; Pavlů & Apperley, 2013).

Uma única alteração génica é o que a caracteriza, porém, o seu quadro clínico é heterógeno, tanto na evolução clínica quanto na apresentação. A sua evolução resume-se em três fases distintas: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB). A FC é caracterizada por uma proliferação de células granulocíticas, sendo mantida a sua capacidade de diferenciação e de maturação e uma hiperplasia medular associada às células mieloides. Nesta fase a doença é facilmente controlada. Posteriormente, a capacidade de diferenciação do clone leucémico é perdida, sendo a doença nesta fase resistente à terapia medicamentosa e de difícil controlo (FA). Apresenta como características a evolução clonal e a presença de  $\geq 15\%$  de blastos e de  $\geq 20\%$  de basófilos no sangue periférico. A FA, agressiva, também resistente à terapia convencional, pode progredir para CB ou para uma leucemia aguda, associado a uma reduzida capacidade de sobrevivência. É uma fase caracterizada por  $\geq 30\%$  de blastos no sangue periférico bem como na medula óssea (Bortolheiro & Chiattonne, 2008).

### **3. QUIMIOTERAPIA COMO TERAPIA ONCOLÓGICA**

#### **3.1. Definição**

A QT é uma modalidade de tratamento usada em estágios avançados de leucemias e linfomas. Não apresenta especificidade para as células malignas, porém age em todas as células aquando da divisão celular das mesmas (Grando et al., 2015).

Atualmente, a QT pode ser empregue em quatro distintas situações clínicas: (1) tratamento de indução para doença avançada ou para tipos de cancro para os quais nenhum outro tipo de tratamento é eficaz; (2) tratamento neoadjuvante para pacientes que apresentam a doença localizada, para os quais outra forma de terapêutica, como cirurgia e / ou radiação, são inadequados; (3) tratamento adjuvante para métodos de tratamento locais, incluindo cirurgia e / ou radioterapia ; e (4) infiltração direta em regiões específicas do corpo diretamente afetadas pelo cancro (Devita & Chu, 2018).

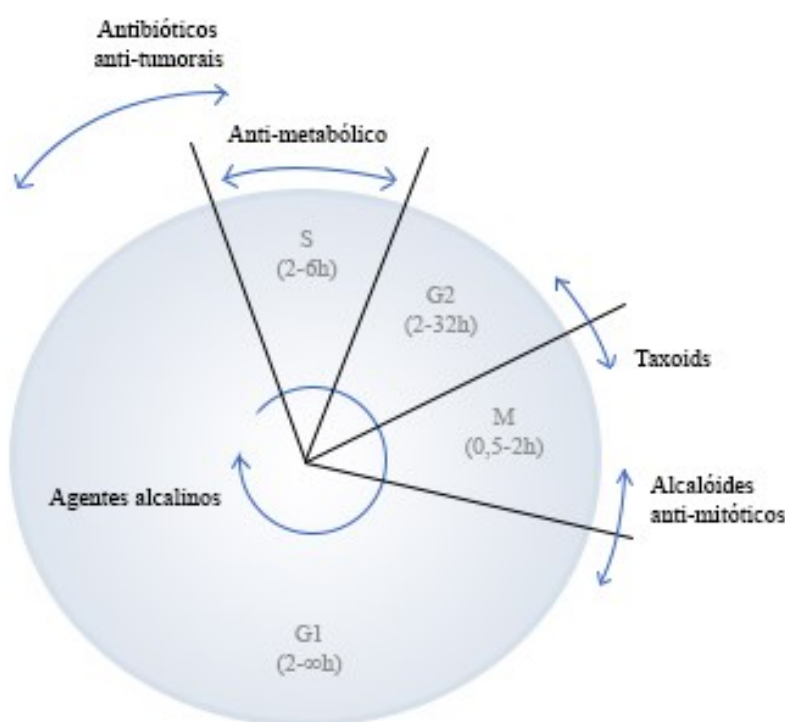
#### **3.2. Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação de todos os agentes quimioterápicos citotóxicos baseia-se na interrupção do ciclo celular através de um ou mais processos. A capacidade de desenvolvimento e sobrevivência são as características principais que permitem fazer a distinção entre as células cancerígenas e as células normais (Caley & Jones, 2012).

Um agente quimioterápico ideal só deveria destruir as células malignas. No entanto, uma vez que os agentes quimioterápicos não têm uma toxicidade seletiva para as células tumorais, estes também podem influenciar as células saudáveis nos estágios de proliferação. Interferem na síntese e replicação do DNA, na transcrição do RNA e nos mecanismos de transporte citoplasmático (Girish Babu, Mathew, Doddamani, Narasimhaiah, & Naik, 2016).

No cancro, a divisão celular é promovida através de mutações adquiridas em proto-oncogenes e em genes supressores de tumores, perdendo-se o controlo do ciclo celular normal. A morte celular é evitada uma vez que estes se tornam impercetíveis aos sinais inibitórios de crescimento. O ciclo celular é definido por quatro estágios (Figura 3): mitose, gap-1, fase de síntese (Fase S) e gap-2. A síntese de DNA ocorre na fase S e

durante a mitose, há o alinhamento e separação de cromossomas, ocorrendo assim a divisão celular. Os agentes quimioterápicos promovem a morte celular por apoptose, seja por interferência direta no DNA, ou por direcionamento das principais proteínas necessárias para que a divisão celular ocorra. Por outro lado, também podem ser citotóxicos para células em divisão normal, particularmente as que têm alta taxa de renovação (ciclo celular acelerado), tais como as existentes na medula óssea, membranas das mucosas, células do folículo piloso e do epitélio do trato gastrointestinal (Caley & Jones, 2012; Wong, 2014).



**Figura 3-** O ciclo celular é dividido em várias fases G1, S, G2 e M, cada uma das quais é variável de acordo com o tipo de célula e a sua taxa de crescimento. A atividade de diferentes classes de certos agentes quimioterápicos (antibióticos anti-tumorais, antimetabólitos, taxóides, alcaloides anti-mitóticos) é ótima em diferentes fases do ciclo celular, enquanto os agentes alquilantes são inespecíficos em relação à fase em que atuam. Adaptado de (Caley & Jones, 2012)

A QT afeta diretamente o DNA, resultando na morte de células epiteliais basais. As respostas de dano primário consistem no início de vastas interações biológicas e de fatores de transcrição, tais como NF-kB, Wnt, citocinas, fator de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ ) e p53, resultando em apoptose celular e morte celular indireta. Atualmente, os agentes utilizados na QT, são frequentemente citostáticos ou citotóxicos, de forma a evitarem a rápida divisão das células malignas e / ou destruí-las no processo. Ao contrário da cirurgia

e da terapia de radiação, cuja utilização é limitada a cânceros confinados a áreas específicas do organismo, a maior vantagem oferecida pela QT é a capacidade de ampla atuação a nível das metástases (Wong, 2014; Chitapanarux et al., 2018).

### **3.3. Mecanismo de resistência**

A resistência à QT é uma das principais razões pela ineficácia do tratamento em qualquer tipo de tumor. Geralmente há uma combinação de diferentes mecanismos que contribuem para essa falha. Exemplos incluem (Dickens & Ahmed, 2018):

1. Redução da recepção de agentes citotóxicos por parte da célula. Uma vez que o tumor está em crescimento, os agentes suprimem a recepção de sangue, resultando assim na falta de nutrientes. As células em estado de hipoxia têm uma taxa reduzida de proliferação e ao estarem suprimidas de corrente sanguínea a sua exposição a agentes quimioterápicos é menor.

2. Diminuição da absorção do agente. Alterações na estrutura ou função das proteínas envolvidas no seu transporte afetará a quantidade de agente quimioterápico que atinge o seu alvo;

3. Diminuição da ativação do agente. Muitos agentes quimioterápicos requerem ativação metabólica. A expressão enzimática reduzida pode conferir resistência;

4. Aumento do efluxo dos agentes. Os tumores demonstram resistência a agentes não relacionados e uma razão para que isso ocorra é a presença de proteínas transportadoras que ativamente bombeiam agentes quimioterápicos para o exterior das células;

5. Alteração na proteína alvo. Os taxanos exercem os seus efeitos sobre os microtúbulos celulares durante a mitose. A resistência é obtida aquando da expressão de mutações na beta-tubulina que interfere com a sua estabilidade;

6. Aumento da reparação de DNA;

7. Inibição da apoptose, reduzindo a morte celular;

8. Aumento do metabolismo do agente e desintoxicação.

Embora existam estratégias de desenvolvimento para tentar reverter a resistência aos medicamentos, atualmente a única escolha realista para o clínico deverá ser a mudança para um agente ou combinação citotóxica alternativa. A ausência de uma alternativa válida normalmente resulta na cessação da QT e numa mudança de controlo sintomático (Dickens & Ahmed, 2018).

### 3.4. Classificação dos agentes quimioterápicos

Os agentes quimioterápicos são administrados em intervalos regulares e repetidos, conhecidos como ciclos de tratamento. O agendamento dos ciclos de QT é determinado pela capacidade de recuperação normal do tecido e deve ser administrado durante o menor tempo possível. Cada ciclo destrói uma fração constante de células. Embora haja algum restabelecimento entre os ciclos, os tumores têm menor capacidade de reparação quando em comparação com os tecidos normais. Portanto, ciclos repetidos de QT diminuem a população celular com o tempo, mas o intervalo entre os ciclos permite que as células normais sejam restabelecidas.

A maioria dos ciclos de QT na prática clínica consiste na utilização de vários agentes de diferentes classes em combinação (Tabela 1). Existem vários princípios num ciclo de combinação eficaz, tais como:

- Diferentes fases do ciclo celular são direcionadas para atingir o máximo de morte celular e há menor probabilidade de resistência;
- Os agentes quimioterápicos usados em combinação devem ter atividade contra o tumor quando usados isoladamente sendo preferencialmente utilizados os de máxima eficácia;
- Os seus mecanismos de ação devem ser adaptados à dose escolhida e a horários ideais. As toxicidades também devem ser minimamente sobrepostas, reduzindo assim o risco de toxicidade para um único sistema orgânico (Caley & Jones, 2012).

**Tabela 1**-Classificação bioquímica dos agentes quimioterápicos. Adaptado de Dickens & Ahmed (2018).

<b>Classe do agente quimioterápico</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
<b>Agente alcalino</b>	Prejudica a função das células, formando ligações covalentes nas moléculas importantes das proteínas, DNA e RNA. Classificado pela sua estrutura química e mecanismo de ligação covalente;

<b>Anti metabolito</b>	Análogos estruturais de metabólitos envolvidos na síntese de DNA e RNA. Atuam substituindo um metabólito que normalmente é incorporado no DNA ou RNA ou competem pelo sítio catalítico de uma enzima chave;
<b>Antibióticos antitumorais</b>	Intercalar o DNA em sequências específicas, criando radicais livres que causam a rutura da fita. Também possuem mecanismos de ação na topoisomerase I e II, necessários para o desenrolamento do DNA durante a replicação;
<b>Inibidores da topoisomerase</b>	Topoisomerases são enzimas que controlam a estrutura 3D do DNA. A topoisomerase I e a topoisomerase II são enzimas responsáveis pelo desenrolar do DNA durante a replicação;
<b>Agentes ligantes da tubulina</b>	Os alcalóides da vinca ligam-se à tubulina e impedem a formação do microtúbulo, que é importante durante a mitose, mas também para a forma da célula, o transporte intracelular e a função axonal. Os taxóides impedem a desagregação dos microtúbulos, inibindo assim a função normal.

### 3.5. Considerações gerais

A QT é usada no tratamento de aproximadamente 70% dos pacientes com cancro. Destes, 40% desenvolvem manifestações orais, aumentando para mais de 90% em crianças. A QT pode provocar complicações diretas na mucosa oral, uma vez que consiste num efeito anti tumoral, destruindo ou atrasando a divisão celular com multiplicação acelerada. A QT ao não diferenciar as células normais com elevada atividade mitótica, como as células da mucosa oral, das células neoplásicas permite que. essa área se torne suscetível ao aparecimento de lesões, devido à elevada dificuldade de renovação celular que é determinada pela ação dos agentes quimioterápicos. As amplitudes destes efeitos dependem de uma panóplia de aspetos que estão relacionados com o tumor, paciente e tratamento. Relativamente ao tumor é crucial ter em consideração o tipo, a sua descrição histológica, o estadio em que se encontra, bem como a sua localização anatómica.

Relativamente ao paciente, são determinantes fatores como o estado geral de saúde, estado nutricional, o género, preexistência de patologias orais, hábitos nocivos, faixa etária, hábitos de higiene oral, presença ou não de doenças, fatores sociais e psicológicos, tal como os cuidados a que foi sujeito antes, durante e após o tratamento oncológico. No paciente submetido a QT, o antibiótico escolhido para o tratamento, o número de ciclos necessários, assim como o plano de tratamento (mono ou poliquimioterapia), são relevantes para a obtenção de melhores resultados (Volpato, Silva, Oliveira, Sakai, & Machado, 2007; Lopes et al., 2012; Velten et al., 2017).

O nível e o tipo de toxicidade do tratamento dependem muito do estado imunológico geral do paciente pré e durante a QT, o ciclo em si, a frequência e a dosagem do tratamento, a via de administração e o tipo de tumor (Wong, 2014).

Segundo Berry et al. (2015) e Dickens & Ahmed (2018) o número de ciclos quimioterápicos efetivos depende do tipo de tumor. A duração da QT paliativa não foi claramente definida e depende das circunstâncias individuais e da toxicidade cumulativa dos tratamentos. Vários estudos randomizados compararam QT contínua versus intermitente. Embora alguns destes estudos possam ter concluído que há um benefício para o tratamento contínuo, uma meta-análise concluiu que não há benefício claro de sobrevivência para essa abordagem. A decisão deve ser individualizada, tendo em consideração a qualidade de vida de cada paciente associada aos sintomas tumorais ou à toxicidade do tratamento. Uma parte importante do sucesso da QT é a idade biológica e a comorbidade do paciente. O status de desempenho é medido usando a Escala de status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (Tabela2). Como regra geral, pacientes com uma pontuação de três ou mais não recebem QT, porque é provável que seja prejudicial e diminui a sua sobrevivência.



**Tabela 2**-Escala de status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental. Adaptado de Péus, Newcomb, & Hofer (2013).

Grau	Status de desempenho
<b>0</b>	Totalmente ativo, sem restrição;
<b>1</b>	Restrito na atividade fisicamente extenuante, mas capaz de levar a cabo o trabalho de natureza sedentária, ex. trabalho de casa leve, trabalho de escritório;
<b>2</b>	Ambulatório e capaz de cuidar de si próprio, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho;
<b>3</b>	Autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira;
<b>4</b>	Completamente descapacitado; não tem capacidades de autocuidado; totalmente confinado à cama ou cadeira;
<b>5</b>	Morte.

A QT é responsável por disfunções na integridade e na função da cavidade oral. A sua toxica direta atinge a mucosa oral através da circulação sistémica. Além disso, os fármacos usados são frequentemente eliminados através da saliva, o que resulta na sua exposição na cavidade oral. Desse facto resultam diversas manifestações orais, sendo as mais comumente encontradas: mucosite oral (MO), xerostomia, infeções, disfunções da glândula salivar, disgeusia e dor (de Moraes et al., 2014; Berger Velten, Zandonade, & Monteiro de Barros Miotto, 2016).

### **3.6. TIPOS DE QUIMIOTERAPIA**

#### **3.6.1. Indução primária**

QT de indução primária refere-se à terapia medicamentosa administrada para tratamento primário para pacientes que apresentam cancro num estado avançado, para os quais não existe hipótese de um tratamento alternativo. Esta tem sido a principal abordagem para o tratamento de pacientes com a doença num estado de metástase

avanzado. Na maioria dos casos, os objetivos da terapia são atenuar os sintomas relacionados ao tumor, melhorar a qualidade de vida geral e prolongar tempo até à progressão do tumor e sobrevivência (Devita & Chu, 2018).

A QT para o cancro pode ser curativa para um subgrupo relativamente pequeno de pacientes que apresentam a doença em estado avançada. Em adultos, os cancros curativos incluem linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, cancro de células germinativas, leucemias agudas e coriocarcinoma, enquanto que os cancros infantis passíveis de ser tratados incluem LLA, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms e rabdomiossarcoma embrionário (Devita & Chu, 2018).

### **3.6.2. Quimioterapia Neoadjuvante**

QT neoadjuvante refere-se ao uso de QT para pacientes que apresentam cancro localizado para o qual terapias locais alternativas, como cirurgia, existem, mas são menos eficazes. Atualmente, a terapia neoadjuvante é mais frequentemente administrada no tratamento do cancro anal, de bexiga, da mama, do esófago, da laringe, cancro avançado do pulmão de células não pequenas e sarcoma osteogénico (Devita & Chu, 2018).

Tumores localmente avançados que são inicialmente impossíveis de remover, podem tornar-se removeis através desta terapia, aumentando assim a possibilidade de cura e reduzir o risco de recorrência local (Caley & Jones, 2012).

### **3.6.3. Quimioterapia Adjuvante**

A QT pode ser utilizada em combinação com modalidades locais de, como cirurgia e / ou radioterapia. É denominada QT adjuvante. A possibilidade de recorrência da doença, local ou sistémica, após cirurgia e / ou radiação é principalmente devido à propagação de micrometástases ocultas. O objetivo da terapia adjuvante é prende-se com a tentativa de reduzir a incidência de fatores locais e recidiva sistémica, melhorando a sobrevida global dos pacientes (Devita & Chu, 2018).

#### **3.6.4. Quimioterapia Combinada**

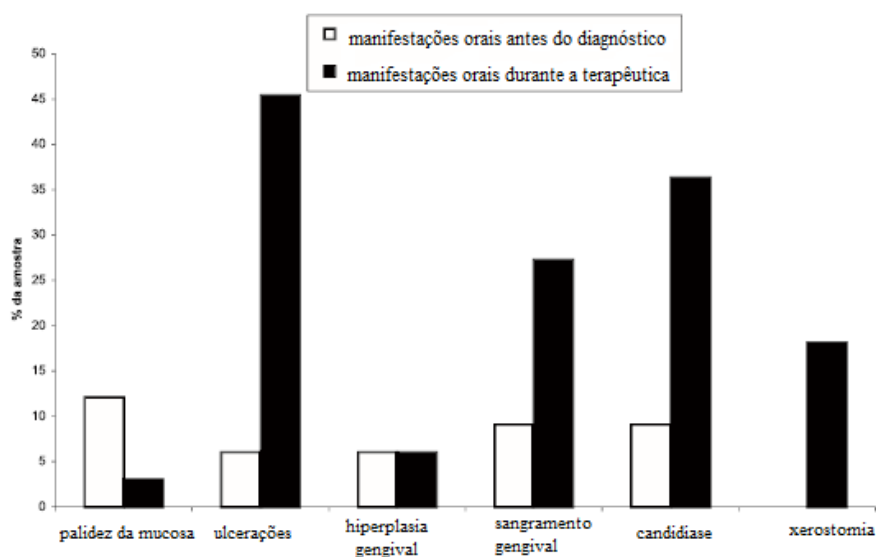
QT combinada com agentes citotóxicos convencionais permite alcançar vários objectivos-chave que não são possíveis com a terapia de agente único. Primeiro, a morte celular máxima é promovida dentro da faixa de toxicidade tolerada pelo hospedeiro para cada agente citotóxico, desde que a dosagem não seja comprometida. Em segundo lugar, fornece uma maior gama de interação entre fármacos e células tumorais com diferentes anomalias genéticas numa população tumoral heterogénea. Finalmente, pode prevenir e / ou retardar o desenvolvimento subsequente da resistência celular a fármacos (Devita & Chu, 2018).

## 4. COMPLICAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO USO DE QUIMIOTERAPIA

### 4.1. Incidência

Segundo a literatura, cerca de 40% dos pacientes diagnosticados com cancro sujeitos ao tratamento quimioterápico apresentam complicações orais diretamente relacionadas com o tratamento antineoplásico, derivadas de estomatotoxicidade direta ou indireta, como MO, infecções virais ou fúngicas e xerostomia. (Hespanhol, Tinoco, Teixeira, Falabella, & Assis, 2010; Macedo, Morais, Dantas, & Morais, 2015).

De acordo com Santos, Anbinder, & Cavalcante (2003) as manifestações orais mais frequentes em doentes leucémicos, estão relatadas na figura 4, e foi feita uma comparação entre a predominância das manifestações orais em doentes leucémicos pré-diagnóstico e durante a terapêutica antineoplásica adotada.



**Figura 4**-Prevalência das manifestações orais mais abundantes antes do diagnóstico da leucemia e durante a terapêutica adotada. Adaptado de Santos et al. (2003).

### 4.2. Classificação

Várias abordagens para classificar as complicações associadas á leucemia e ao que da mesma advém têm sido descritas, no entanto a mais aceita e ampla, segundo Santos et al., (2003) e Girish Babu et al., (2016) pode ser descrita como:

1. Complicações primárias - Estas ocorrem principalmente devido à própria doença, i.e., resultam de infiltração de células leucémicas nas estruturas orais, entre elas a gengiva e o osso, havendo um principal destaque para a gengivite e hiperplasia gengival.

2. Complicações secundárias - Geralmente são consequências do efeito direto da radiação ou da QT, estando associadas a trombocitopenia, anemia e granulocitopenia. Levam a uma maior predisposição para a ocorrência de infecções, como herpes e candidíase e ao sangramento gengival.

3. Complicações terciárias – A sua ocorrência deve-se a um complexo de interação do esquema terapêutico em si, do seu efeito colateral e da condição sistêmica decorrente da terapêutica. Podem-se manifestar na forma de ulcerações, MO, alteração do paladar, descamação da pele, candidíase, sangramento gengival, xerostomia, disfagia, infecções oportunistas, trismo, etc. Às vezes, efeitos latentes e tardios, como algumas das lesões vasculares, diminuição do fluxo salivar, necrose dos tecidos moles, atrofia tecidual, alterações ou perda permanente do paladar, edema, fibrose, perda de dentes, lesões cariosas e condronecrose. A ocorrência destas manifestações, cuja causa é atribuída aos efeitos terciários, são causa frequente de acentuado desconforto para o paciente e interferem com a nutrição adequada do mesmo. Podem inclusive serem responsáveis pela suspensão da terapêutica antineoplásica e interrupção do tratamento quimioterápico, comprometendo assim o esquema inicialmente programado.

As complicações orais associadas à QT, podem ser classificadas de acordo com a sua origem: adversidades resultantes da ação direta dos quimioterápicos sobre os tecidos orais - estomatotoxicidade direta - e disfunções orais causadas por alterações noutros tecidos - estomatotoxicidade indireta- como na medula óssea (Volpato et al., 2007).

#### **4.3. Importância da prevenção**

Embora possa ser do conhecimento comum que se podem desenvolver complicações no decurso e após o tratamento do cancro, a implementação de técnicas de prevenção prévias ao início dos tratamentos pode resultar em melhoria de resultados para o paciente e ganhos em saúde. Considera-se que pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapêutica, é imperativo que o paciente seja submetido a uma cuidadosa avaliação

periodontal para despiste de alterações orais preexistentes tais como infecção gengival, carie dentária, dentes fraturados ou qualquer complicação oral que possa comprometer a realização dos protocolos de quimioterapia. Evitando a necessidade de ter que diminuir a dose administrada, a mudança no protocolo de tratamento a utilizar, ou mesmo a descontinuação da terapêutica antineoplásica, afetando diretamente a sobrevivência do paciente (Holt, Potts, Toon, & Yoder, 2015; Zimmermann C, Meurer I, Grando LJ, Gonzaga del Moral JA, Da Silva Rath IB, 2015).

Qualquer trauma tecidual pode permitir a entrada de bactérias na corrente sanguínea, levando a um maior número de danos através da indução de uma bacteremia (Holt et al., 2015).

Alguns estudos sugerem que a frequência e consistência dos cuidados orais são mais importantes na redução da lesão da mucosa associada ao tratamento do cancro do que o agente particular usado (Cheng, Chang, & Yuen, 2004).

#### **4.4. Condições gerais**

Os primeiros sinais de leucemia podem ter início na cavidade oral, especialmente na forma aguda da doença. Geralmente as lesões neste estágio da doença podem ser observadas e reconhecidas inicialmente pelo MD. Dependendo da infiltração das células leucémicas na corrente sanguínea, qualquer órgão ou tecido pode estar ameaçado. Isto sugere que as manifestações clínicas da doença podem ser verificadas em todos os tecidos e órgãos nutridos e irrigados pela corrente sanguínea, inclusive os tecidos orais. As manifestações mais comuns são: sangramento gengival, hiperplasia, infecções oportunistas e alterações ósseas (Angst et al., 2011; de Moraes et al., 2014).

O edema gengival é o sinal mais comum em pacientes não tratados. Estudos como os de Angst et al., (2011) e de Moraes et al., (2014) relatam que a hemorragia gengival é o sinal oral inicial mais comum em pacientes portadores de leucemia crônica e leucemia aguda.

Durante o tratamento antineoplásico, as lesões tornam-se cada vez mais severas, tendo em conta que a QT atua nas células pouco diferenciadas, mas também nas células

de metabolismo elevado, afetando não só os blastos, bem como as células normais. Sangramento gengival e petéquias foram as manifestações mais comuns na cavidade oral ocorrendo duas vezes mais em pacientes com a forma aguda de leucemia (Angst et al., 2011; de Moraes et al., 2014).

#### **4.5. Manifestações Oraís**

##### **4.5.1. Xerostomia**

A xerostomia caracteriza-se pela sensação de boca seca, é uma queixa frequente e o sintoma mais comum da hipofunção da glândula salivar (SGH). Embora seja frequentemente uma manifestação da função alterada da glândula salivar, pode ocorrer com ou sem uma diminuição perceptível na produção de saliva. Na maioria das circunstâncias, a xerostomia é acompanhada por SGH, que reflete uma diminuição objetiva e mensurável de fluxo salivar (hipossalivação). Os sintomas de boca seca podem variar de desconforto oral leve, a doença oral significativa. A saúde e a qualidade de vida do paciente podem ficar comprometidas devido à degradação do seu estado nutricional. Os sintomas mais comumente referidos são alteração do paladar, lábios secos, sensação de ardor na mucosa oral, presença de fissuras nas comissuras labiais bem como alteração na superfície da língua (Jensen, Pedersen, Reibel, & Nauntofte, 2003; Plemons, Al-Hashimi, & Marek, 2014).

A xerostomia influencia diretamente os fatores salivares, como na capacidade tampão, através do aumento dos níveis de desmineralização, na sua característica lubrificante, dificultando a formação e a deglutição do bolo alimentar e na quantidade de mucina, deixando a mucosa desidratada e desprotegida contra traumas. Proporcionando ainda uma sensação de ardor na cavidade oral, halitose, alteração na sensibilidade do paladar, na retenção de próteses e interferência na fonação. Consequentemente o meio oral fica desprotegido e propenso a infecções secundárias (Jensen et al., 2003; Lopes et al., 2012).

Descontinuação da medicação resulta no retorno à função normal da saliva (Cowan & Lockey, 2014)

Para quantificar a xerostomia enquanto efeito colateral, foi proposta uma tabela pela OMS (Tabela 3) (Velten et al., 2017).

**Tabela 3**-Fonte Organização Mundial da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Critérios comuns de terminologia para eventos adversos. Adaptado de Velten et al., (2017).

<b>Grau de severidade da xerostomia de acordo com a OMS</b>	
<b>Grau 1</b>	Sintomática (saliva espessa ou escassa) sem alterações dietéticas significativas, a produção de saliva não estimulada > 0,2 ml / min;
<b>Grau 2</b>	Sintomática com alterações significativas na ingestão oral (ingestão abundante de água ou uso de outros lubrificantes, limitado a dieta pura e / ou alimentos moles e húmidos); produção não estimulada de saliva de 0,1 a 0,2 ml / min;
<b>Grau 3</b>	Sintomas que levam à incapacidade de se alimentar por via oral; necessidade de alimentação através de fluidos intravenosos, nutrição enteral ou parenteral; fluxo de saliva não estimulado <0,1 ml / min.

#### **4.5.2. Disgeusia**

Dados de prevalência em sensações gustativas alteradas relacionadas com a QT variam de 38% a 84%. A alteração no paladar, gerada pela QT, pode ser leve – hipogeusia – caracterizada pela perda substancial dos quatro tipos de paladares (doce, amargo, ácido e salgado) durante algumas semanas; ou agudas – disgeusia - quando se verifica uma alteração persistente no sentido do paladar. A percepção do amargo e do ácido é afetada primeiramente, seguida do salgado e do doce. A percepção é alterada uma vez que a QT promove citotoxicidade direta às papilas ( Gamper et al., 2012; Lopes et al., 2012).

Os medicamentos quimioterápicos também causam a sensação de sabor desagradável, que resulta da difusão dos medicamentos na cavidade oral. A etiologia mais importante é descrita pelo efeito inibitório dos agentes citostáticos durante a meiose na replicação de células recetoras. A perda de sabor é frequentemente transitória, pois as papilas geralmente regeneram, porém, esta alteração é responsável pela perda de peso no decorrer do tratamento, resultante da insuficiente ingestão alimentar. A recuperação



parcial ou total pode ocorrer entre 2 a 12 meses após a terapia mielosupressora, sendo normalizada gradualmente, ou em casos de xerostomia severa, ser permanente (Gamper et al., 2012; Lopes et al., 2012; Girish Babu et al., 2016).

#### **4.5.3. Mucosite oral**

##### **4.5.3.1. Incidência**

A MO induzida pela QT é considerada uma das sequelas mais frequentes associadas à doença oncológica, causada pelos efeitos citotóxicos da QT. Como a maioria das outras toxicidades, e devido à sua incidência é geralmente relatada pelos médicos. A incidência clinicamente significativa da MO tem sido relatada em 15% nos pacientes que recebem tratamentos de baixo risco até 60-100% nos pacientes em tratamento com QT de alta dose, radioterapia e transplante de medula óssea. No entanto, essa percentagem estima-se em cerca de 40% nos doentes submetidos a doses *standart* de ciclos de QT. Estima-se que o desenvolvimento da MO também pode aumentar a mortalidade em 40% em casos graves (Miller, Donald, & Hagemann, 2012; Stringer & Logan, 2015; Cinausero et al., 2017).

##### **4.5.3.2. Manifestações Clínicas**

A MO resulta da destruição de células basais, e é definida como uma presença de inflamação e ulceração da mucosa da cavidade oral, caracterizada por edema e eritema, sendo frequentemente seguidos de ulceração e descamação, que permanecem até que o esquema terapêutico seja concluído, sendo uma das mais comuns e frequentes lesões em pacientes com cancro submetidos a QT. É a maior causa de dor e pode resultar em dificuldade como a alimentação, disfagia, ulcerações e perda de paladar, representando-se numa angustiante experiência para os pacientes (de Moraes et al., 2014; Berger Velten et al., 2016).

A condição inicial é muitas vezes descrita como uma sensação de ardor ou formiguelo na cavidade oral, associado a hipersensibilidade aos alimentos. O quadro tem tendência a progredir, por isso o ato de mastigar, deglutir e simplesmente falar torna-se cada vez mais difícil. Nos casos de maior gravidade, a MO pode comprometer as vias

aéreas podendo originar uma lesão cerebral induzida por anoxia e em casos extremos, à morte (Wong, 2014).

Clinicamente, o primeiro sinal pode ser caracterizado por leucoedema, traduzindo-se numa área difusa e mal definida de opalescência branco-leitosa mais perceptível na mucosa oral, que tem tendência a desaparecer ao longo do tempo (Figura 5). Nas seguintes 1-2 semanas, observa-se uma perda de estrutura epitelial e de integridade ao mesmo tempo que se desenvolve uma ulceração grave. O eritema é observado por volta do quinto ao oitavo dia de tratamento e nos dias seguintes o edema e a ulceração são notáveis. No final do tratamento quimioterápico, a mucosa precisa de cerca de 7 a 10 dias para a recuperação completa. As lesões induzidas por QT na MO, são observadas na mucosa não-queratinizada: mucosa oral e labial, superfície ventral e bordo lateral da língua, pavimento da cavidade oral e palato mole. O palato duro e gengivas parecem ser menos suscetíveis aos efeitos da QT (Rodríguez-Caballero et al., 2012; Wong, 2014).



**Figura 5**-Mucosite oral. Adaptado de Rodríguez-Caballero et al., (2012).

Múltiplas escalas foram usadas para avaliar a extensão da MO, incluindo a escala de recomendações para classificação de Efeitos Tóxicos Agudos e Subagudos da OMS e os Critérios de Terminologia Comum para eventos adversos do Instituto Nacional do Cancro. O primeiro considera o grau de dor, eritema e capacidade de ingestão de alimentos, enquanto o segundo avalia a gravidade da dor, alteração na ingestão oral e morte relacionada com a MO (Tabelas 4 e 5) (Miller et al., 2012).

**Tabela 4-**Recomendações para classificação e efeitos tóxicos subagudos (Organização Mundial da Saúde. Adaptado de Miller et al., (2012).

<b>Grau</b>	<b>Sintomas</b>
<b>0</b>	Indica ausência de MO;
<b>1</b>	Presença de úlcera indolor, eritema ou leve sensibilidade;
<b>2</b>	Presença de eritema doloroso ou úlcera que não interfira com a capacidade do paciente de ingerir alimentos;
<b>3</b>	Ulceração confluyente que interfere na capacidade do paciente de ingerir alimentos sólidos;
<b>4</b>	Sintomas que requerem suporte enteral ou parenteral.

**Tabela 5-**Crítérios comuns de terminologia para eventos adversos, versão 4.0 (Instituto Nacional do Câncer). Adaptado de Miller et al., (2012).

<b>Grau</b>	<b>Sintomas</b>
<b>1</b>	Assintomático ou com leves sintomas; intervenção não indicada;
<b>2</b>	Dor moderada; sem interferência na ingestão oral; dieta modificada indicada;
<b>3</b>	Dor severa; interferência com a ingestão oral;
<b>4</b>	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada;
<b>5</b>	Morte.

#### 4.5.3.3. Diagnóstico

O diagnostico diferencial com as infecções virais difere clinicamente da MO devido à sua localização. A MO induzida por QT é frequentemente observada na mucosa móvel, ao invés das infecções virais, raramente afeta a parte posterior da língua, o palato duro ou as gengivas. A MO afeta o palato mole, a orofaringe, a mucosa oral e labial, o pavimento da cavidade oral e as superfícies ventral e bordo lateral da língua. A dor associada à MO pode levar a problemas nutricionais graves, a dificuldade em deglutir e mastigar causada pela dor, leva a quadros de anorexia, perda progressiva de peso, desidratação e em casos extremos caquexia. (Rodríguez-Caballero et al., 2012; Girish Babu et al., 2016).

#### 4.5.3.4. Prognóstico

O quadro de MO geralmente surge 3 a 5 dias após o início do tratamento quimioterápico, com um pico no 7º a 14º dias. Na maioria dos casos a cura é espontânea e ocorre aproximadamente 3 semanas após a suspensão da terapêutica quimioterápica. (Cheng et al., 2004; Stringer & Logan, 2015).

A complicação mais comum da MO, especialmente em pacientes com neutropenia, é uma predisposição aumentada para bacteremia, septicemia e fungemia. Pode ser o ponto de partida para uma infecção micótica, geralmente por *Candida albicans*, bem como outros tipos de *Candida*, como *krusei*, *tropicalis*, *parapsilosis* e *aspergillus*. O que por si só pode colocar em risco a vida do paciente (Rodríguez-Caballero et al., 2012).

Lesões na cavidade oral podem tornar-se o ponto de entrada para a disseminação de bactérias, fungos e infecções virais, particularmente em pacientes sujeitos a QT mielossupressora ou ciclos de tratamento com imunossupressores. Além disso, a cavidade oral é *habitat* de uma vasta flora bacteriana que pode penetrar a mucosa afetada pela MO e facilmente entrar na corrente sanguínea. Com leucocitopenia geral, os pacientes submetidos a altas doses de QT, são também submetidos a uma terapêutica preventiva com antibióticos e antifúngicos. Mesmo uma leve irritação local, tal como bordos cortantes de uma restauração, presença de tártaro e placa bacteriana, podem agravar a inflamação da mucosa e ser fatal. Pacientes mais jovens parecem ter um risco maior de MO induzida por QT, o que pode ser atribuído a uma taxa mitótica epitelial mais acelerada ou à presença de mais recetores do fator de crescimento epidérmico (Volpato et al., 2007; Grando et al., 2015; Girish Babu et al., 2016).

Tendo em consideração a severidade que esta complicação oral pode alcançar, a limitação da dose de tratamento em pacientes que se encontram sob QT é uma realidade, resultando em severas consequências em termo de resposta ao tratamento pelo organismo (Lalla, Saunders, & Peterson, 2014).

#### 4.5.3.5. Fisiopatologia

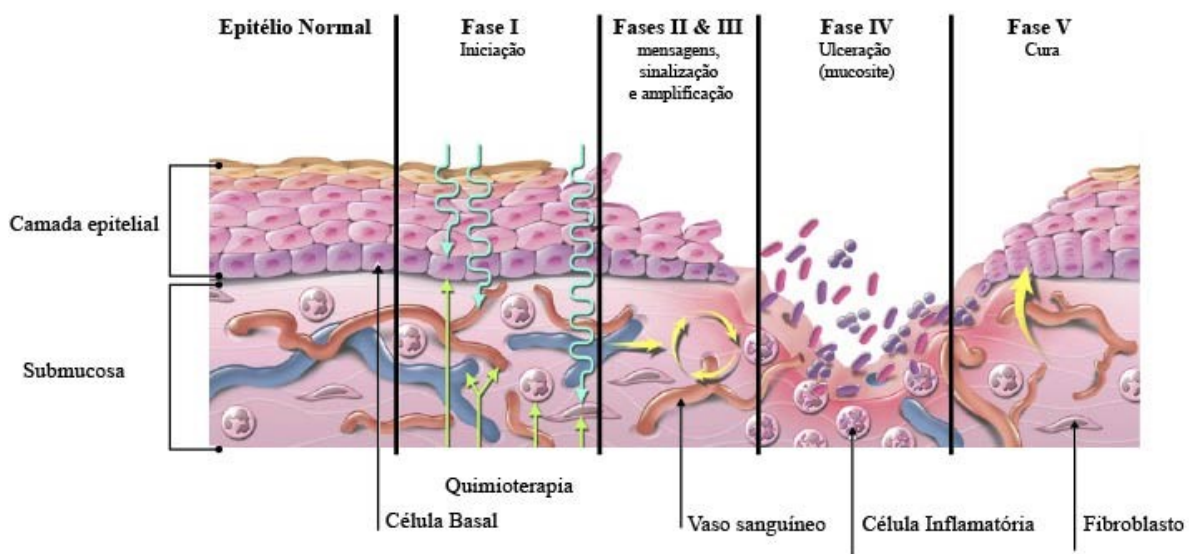
O desenvolvimento da MO pode ser resultado dos efeitos da QT nas células e manifesta-se após alguns dias de terapêutica antineoplásica. Pode ser resultado de citotoxicidade indireta, relacionada com os efeitos mielossuppressores, que desregulam o sistema imunológico e processo de regeneração celular, aumentando assim o risco de infecção, ou da citotoxicidade direta dos quimioterápicos, que ocorre devido ao efeito inespecífico dos agentes antineoplásicos na proliferação, maturação e renovação celular, tornando-se esta insuficiente. É caracterizada pela ulceração e inflamação da mucosa oral, que se torna friável, eritematosa e edemaciada, resultando em disfagia, desconforto, dor e debilidade sistêmica (Volpato et al., 2007; Hespanhol et al., 2010; Soares et al., 2011; Girish Babu et al., 2016).

Antimetabólitos, antraciclinas e taxanos são agentes quimioterápicos frequentemente associados ao desenvolvimento da MO. A fisiopatologia da MO é multifacetada e não envolve apenas o epitélio, mas também as células e tecidos da submucosa. Foi descrita como um processo cronológico de cinco fases : iniciação, resposta de dano primário (regulação positiva e geração de mensagens), amplificação de sinal, ulceração e fase de cura (Abdel Moneim et al., 2017; Cinausero et al., 2017).

Segundo Lalla, Sonis, & Peterson (2008) o processo de cinco fases para a patogénese da MO baseia-se nas seguintes evidências (Figura 6):

1. Início da lesão tecidual: o dano induzido pela radiação e / ou a QT resulta na morte das células epiteliais basais. Acredita-se que a geração de espécies reativas de oxigénio (radicais livres) por radiação ou QT, exerça um papel no início da lesão da mucosa. Estas pequenas moléculas altamente reativas são subprodutos do metabolismo do oxigénio e pode causar danos celulares significativos.
2. Regulação da inflamação através da geração de sinais mensageiros:  
Além de causar a morte celular direta, os radicais livres ativam segundos mensageiros que transmitem sinais recetores na superfície celular para o interior da célula. Isso leva à supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias, lesão tecidual e morte celular.

3. Sinalização e amplificação: A regulação positiva de citocinas pré-inflamatórias, causa lesões às células da mucosa e contribui para a ativação das vias moleculares que amplificam a lesão, tendo como exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), produzido principalmente por macrófagos.
4. Ulceração e inflamação: Presença de um infiltrado celular inflamatório significativo associado às ulcerações da mucosa, baseado nos subprodutos metabólicos da microflora oral colonizadora. A produção de citocinas pré-inflamatórias é supra-regulada como resultado desta infecção secundária.
5. Cura: A integridade do epitélio é reconstituída através da proliferação epitelial e da diferenciação celular e tecidual.



**Figura 6**-Modelo atual de cinco fases da patogênese da mucosite oral. Adaptado de Lalla, Sonis, & Peterson, (2008).

#### 4.5.4. Sangramento gengival

O sangramento pode ser espontâneo, traumaticamente induzido ou por efeito da patologia existente (Figura 7). Também pode ser o resultado de trombocitopenia secundária a supressão de tecidos hematopoiéticos. Testes laboratoriais devem ser realizados para avaliar a gravidade do tempo e potencial de sangramento de modo a que o MD tenha uma noção da quantidade, qualidade e função das plaquetas (Wong, 2014).

A medula óssea é afetada pela maioria dos agentes quimioterápicos, havendo uma diminuição na produção de plaquetas. Quando o número ou a função das plaquetas se apresenta reduzido, estando abaixo de 20.000 células por mm<sup>3</sup>, podem ocorrer hemorragias espontâneas. Manifestam-se como hemorragias submucosas (petéquias), que surgem com facilidade através de traumas (escovagem dentária, esfoliação de dentes decíduos, mordida na mucosa ou na língua) ou espontaneamente como sangramento gengival. A higiene oral deficiente, pode agravar a presença de hemorragia na cavidade oral, uma vez que, quando ausente ou inadequada, o sangramento gengival é agravado, o que proporciona a severidade do quadro clínico. O sangramento é descontínuo e há a formação de um coágulo frágil, a ter em conta que se este for deslocado através de movimentos orais, um novo sangramento pode surgir (Lopes et al., 2012; Girish Babu et al., 2016).



**Figura 7**-Sangramento espontâneo dos tecidos gengivais num paciente trombocitopénico. Adaptado de Walsh, (2010).

#### 4.5.5. Infecções

As infeções podem ser consequentes da supressão da medula óssea pela QT, levando a modificações qualitativas e quantitativas na microflora oral, ocorrendo em mais de 70% dos pacientes com imunossupressão, que geralmente não apresentam os sinais clássicos de infeção, dificultando o diagnóstico (Hespanhol et al., 2010).

Em pacientes submetidos à terapêutica antineoplásica, devido aos efeitos diretos dos agentes citotóxicos, a redução da secreção salivar compromete a proteção que a mesma confere ao revestimento epitelial, aliando-se também aos efeitos indiretos da imunossupressão sistêmica, resultando assim no decréscimo da resistência à entrada de agentes patogênicos, havendo maior predisposição para o desenvolvimento de infecções oportunistas, podendo estas ser fatais (Glazar, Prpic, Muhvic-Urek, & Pezelj-Ribaric, 2017).

#### **4.5.5.1. Infecções virais**

##### **4.5.5.1.1. Herpes Labial**

O vírus herpes *simplex* tipo 1 (HSV-1) é considerado a causa mais comum de infecções virais orais sintomáticas. A seropositividade para HSV é um indicador de infecção latente ou persistente, que pode reativar de uma variedade de estímulos, entre eles a QT ou radioterapia. Este risco de reativação está correlacionado com a intensidade da dose da terapêutica antineoplásica. A reativação ocorre em até 70% -80% dos pacientes portadores de leucemia aguda. A recorrência do HSV geralmente surge 7–14 dias após o ciclo de QT, e as lesões podem frequentemente ser lábios e mucosa queratinizada como pequeno aglomerado de vesículas que rapidamente vão ulcerar e coalescer (Khan & Wingard, 2001; Cowan & Locky, 2014; Wong, 2014).

O HVS tem predileção pela mucosa queratinizada, porém pode envolver qualquer área da mucosa oral ao invés de ficar confinado a uma área específica. Comumente manifesta-se nos lábios, primeiramente na forma de bolhas, evoluindo posteriormente para ulcerações sendo o seu termino com a formação de crostas (Figura 8). Tanto na infecção intraoral, como na extraoral, os pacientes podem ter manifestações de quadro febril e linfadenopatia. A presença de sinais sistêmicos de virémia, incluindo anorexia e mal-estar, são frequentes. (Lopes et al., 2012).





**Figura 8**-HSV nos lábios e na língua. Adaptado de Miller et al., (2012).

#### **4.5.5.2. Infecções bacterianas**

As infecções bacterianas orais podem ser mediadas por enterobactérias oportunistas, como *Pseudomonas* e *E. coli*. Em pacientes imunocomprometidos, a microbiota oportunista pode tornar-se patologicamente prejudicial, podendo causar infecções sistêmicas e levar à ocorrência de infecções generalizadas (Soares et al., 2011).

As bactérias colonizadoras orais são responsáveis por 25% a 50% dos casos de septicemia em pacientes com cancro aparecem por intermédio de bactérias colonizadoras orais. A incidência de infecções bacterianas gram-negativas em pacientes diminuiu com o tempo, pensa-se que devido ao uso profilático de antibióticos de amplo espectro e ao uso empírico de antibióticos sistêmicos ao primeiro sinal de febre em pacientes neutropénicos. No entanto, estudos mostraram que bacteremia causada por organismos gram-positivos tem vindo a aumentar. Atualmente, as bactérias gram-positivas representam a esmagadora maioria da causa das infecções sistêmicas neutropénicas (Khan & Wingard, 2001).

Para Sweeney *et al.*, (1988) a ocorrência de infecções bacterianas é menor, porém através da disseminação hematogénica, podem causar quadros sépticos, sendo então responsáveis por 85% das septicémias no paciente oncológico. A mortalidade por infecção sistémica é de duas a três vezes maior quando em comparação com outras infecções localizadas. (Sweeney, Bagg, Baxter, & Aitchison, 1998).

#### 4.5.5.3. Infecções fúngicas

De acordo com Lalla et al. (2010), a prevalência de infecções fúngicas nos pacientes submetidos a diversos esquemas terapêuticos, rondam os 7.5% antes, 40% durante e 30% após o tratamento.

A taxa de mortalidade por infecções sistêmicas através de fungos é superior quando em comparação com outras infecções. Verifica-se uma menor prevalência em crianças, e 60% dos casos estão associados a infecções preexistentes. Clinicamente, as infecções fúngicas na cavidade oral podem manifesta-se de diversas formas, sendo a mais comum, a candidíase eritematosa ou pseudomembranosa, cuja patogênese é determinada por fatores como alterações na microbiota oral causadas por QT, estado imunológico do hospedeiro e resistência a *Candida* (Hespanhol et al., 2010; Soares et al., 2011; Wong, 2014).

*Candida* e *Aspergillus sp.* são as causas mais frequentes de infecção fúngica em pacientes com leucemia submetidos a QT. A doença fúngica invasiva nestes pacientes é associada a uma alta taxa de mortalidade (aproximadamente 50%-90%) (Khan & Wingard, 2001).

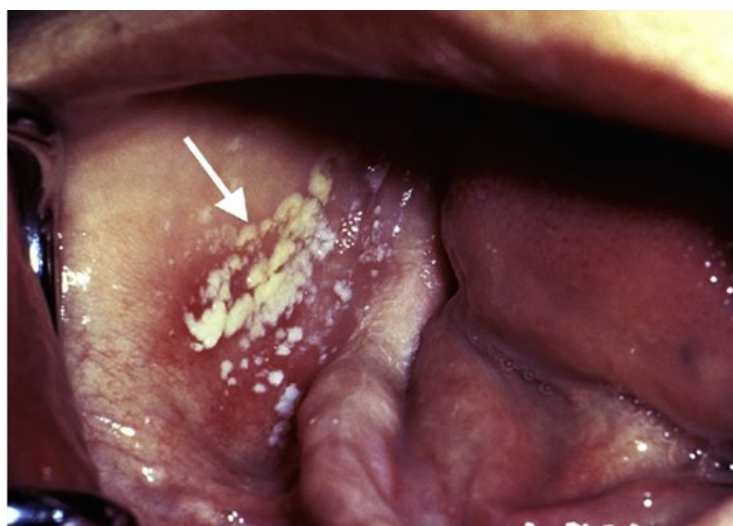
##### 4.5.5.3.1. Candidíase

A candidíase oral é uma das lesões orais mais comuns, é determinada pela proliferação de várias espécies, principalmente a *Candida albicans*. Mais de 60% dos indivíduos normais têm espécies de *Candida* presentes na microflora oral, cujo crescimento excessivo leva à candidíase oral e pode resultar em disfagia, disgeusia e, em alguns casos, sensação de ardor. Em condições normais, estes organismos fúngicos coexistem com os outros microrganismos da flora oral normal e não causam doença. No entanto, alterações no ambiente oral e/ou no ambiente sistêmico resulta num supercrescimento dessas espécies, levando a uma infecção fúngica oral clínica. Essas alterações incluem imunossupressão (induzida por agentes quimioterápicos ou a doença em si), desequilíbrio na microflora oral (por exemplo, resposta secundária a antibioterapia), hipossalivação (induzida por agentes quimioterápicos, a doença em si ou

radioterapia) e dano tecidual local (por exemplo, MO secundária à QT e / ou radioterapia) (Hespanhol et al., 2010; Lalla et al., 2010; Cowan & Lockey, 2014; Levi & Lalla, 2018).

As espécies de *Candida* aderem à superfície epitelial via macromoléculas extracelulares e pela libertação de enzimas. A candidíase é uma infecção local, responsável pela grande maioria das infecções fúngicas, que se pode apresentar diversas formas, incluindo:

- Candidíase pseudomembranosa: Manifesta-se, na mucosa oral e na língua, como uma placa branca aderente e mole, com aspeto cremoso (Figura 9), que, comumente, quando raspada, leva ao sangramento e ulceração dos tecidos, e na sua forma aguda progride para candidíase eritematosa;
- Candidíase hiperplásica crónica: Manifesta-se pela existência placas brancas hiperqueratinizadas, com ou sem hiperplasia de tecido epitelial, que não podem ser removidas por raspagem. Assemelha-se a uma leucoplasia;
- Candidíase eritematosa: Apresenta-se na forma de lesões maculares vermelhas, com áreas irregulares ou difusas de eritema e uma sensação de ardor associada, ocorrendo principalmente no palato. Surge muitas vezes associada a próteses removíveis ou após antibioterapia;
- Queilite angular: apresenta-se na forma de eritema, fissura e crostas das comissuras labiais (Figura 10) ( Lalla et al., 2010; Cowan & Lockey, 2014; Wong, 2014; Girish Babu et al., 2016).



**Figura 9**-Lesão de candidíase pseudomembranosa no palato. Adaptado de Miller et al., (2012).



**Figura 10**-Paciente com LLA apresentando queilite angular, candidíase pseudomembranosa no palato e lesão eritematosa na ponta da língua. Adaptado de Gordón-Núñez, Pereira Pinto, Souza, Oliveira, & Fernandes, (2005).

As formas mais comuns de candidíase oral relatadas em pacientes oncológicos são a candidíase na forma pseudomembranosa e eritematosa, sendo a candidíase hiperplásica raramente relatada. A candidíase oral pode ser assintomática ou em associação a vários sintomas. A candidíase eritematosa manifesta-se por sensação de ardor na cavidade oral. O envolvimento da língua pode levar a uma perda difusa de papilas filiformes, levando a uma aparência "careca" e avermelhada, muitas vezes acompanhada de desconforto e alteração no paladar. Por outro lado, a candidíase pseudomembranosa pode ser acompanhada de sensação de ardor, alteração de paladar e ausência do mesmo aquando da ingestão de alimentos. A queilite angular é frequentemente associada ao desconforto, e pode causar dor aquando a abertura da boca. Assim, os sintomas da candidíase oral têm um impacto significativo na qualidade de vida do paciente bem como na sua qualidade e quantidade nutricional. Numa população oncológica, onde conformidade com o tratamento e manutenção da nutrição são vitais, a candidíase oral pode afetar resultados sistémicos da terapia do cancro. Além disso, os pacientes imunossuprimidos apresentam um maior risco para o desenvolvimento de candidíase e para a mesma se expandir para as regiões da orofaringe e subsequentemente para a circulação sistémica. Pode ser facilmente tratada, particularmente no estágio inicial. O seu reconhecimento precoce e tratamento é crucial em pacientes oncológicos (Lalla et al., 2010).

### **III. CONCLUSÃO**

As repercussões orais, crônicas e agudas, estão associadas ao uso do tratamento antineoplásico, que inevitavelmente tem um efeito nocivo, principalmente através de mudanças na microflora oral e mielosupressão resultando no decréscimo da imunidade do paciente oncológico.

As manifestações orais mais frequentes neste tipo de pacientes são a xerostomia, alterações no paladar, sangramento gengival, mucosite oral e o aparecimento de infecções virais, bacterianas e fúngicas. Todas estas complicações contribuem para a redução da qualidade de vida do paciente: comprometem a sua apropriada nutrição, provocam sintomatologia dolorosa e desconforto, podendo também dar origem a infecções sistêmicas que agravam o seu estado de saúde, põem em causa o sucesso do tratamento oncológico e aumentam os riscos de vida.

O Médico Dentista tem um papel crucial na deteção precoce de manifestações orais derivadas do tratamento antineoplásico. Deve ser capaz de proceder à sua identificação e desempenhar um papel ativo na sua prevenção e tratamento, minimizando e tratando os efeitos colaterais decorrentes. A correta compreensão destes sinais e a sua correlação com sintomas e agentes quimioterápicos utilizados no tratamento oncológico, torna este tipo de manifestações mais previsíveis.

Uma atitude no sentido de minimizar os efeitos e a prevenção de complicações mais nefastas é necessária. A integração de um MD numa equipa multidisciplinar de tratamento oncológico é de grande importância, sendo essencial tanto nas fases iniciais de diagnóstico como durante a terapia, realizando avaliações estomatológicas periódicas. É imperativo proporcionar ao paciente condições para ser submetido às modalidades terapêuticas com as melhores taxas de cura, atenuando ou reduzindo a gravidade das suas consequências na saúde oral, normalizando o seu bem-estar físico e psicológico.



## IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdel Moneim, A. E., Guerra-Librero, A., Florido, J., Shen, Y. Q., Fernández-Gil, B., Acuña-Castroviejo, D., & Escames, G. (2017). Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051003>
- Abdullah, B. H., Yahya, H. I., Kummoona, R. K., Hilmi, F. a, & Mirza, K. B. (2002). Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 31(1), 55–58. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.310109.x>
- Angst, P. D. M., Dutra, D. A. M., Moreira, C. H. C., & Kantorski, K. Z. (2011). Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results. *Brazilian Oral Research*, 25(6), 544–549. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242011000600012>
- Arpinati, M., & Curti, A. (2014). Immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Immunotherapy*, 6(1), 95–106. <https://doi.org/10.2217/imt.13.152>
- Babu NS, Kavyashree BS. Comparative Evaluation of Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Sci Stud* 2015;2(10):52-55
- Baccarani, M., Pileri, S., Steegmann, J. L., Muller, M., Soverini, S., & Dreyling, M. (2012). Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 7). <https://doi.org/10.1093/annonc/mds228>
- Berger Velten, D., Zandonade, E., & Monteiro de Barros Miotto, M. H. (2016). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 16(1), 2–7.

<https://doi.org/10.1186/s12903-016-0300-2>

Berry, S. R., Cosby, R., Asmis, T., Chan, K., Hammad, N., & Krzyzanowska, M. K. (2015). Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 26(3), 477–485. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu272>

Bortolheiro, T. C., & Chiattonne, C. S. (2008). Leucemia Mielóide Crônica : história natural e classificação. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 30(Supl. 1), 3–7. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700003>

Bradley, C. J., Dahman, B., Jin, Y., Shickle, L. M., & Ginder, G. D. (2011). Acute myeloid leukemia: How the uninsured fare. *Cancer*, 117(20), 4772–4778. <https://doi.org/10.1002/cncr.26095>

Caley, A., & Jones, R. (2012). The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, 30(4), 186–190. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.01.004>

Carrillo, C., Vizeu, H., Soares-Júnior, L. A., Fava, M., & Odone Filho, V. (2010). Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the dentistry unit in a pediatric oncology brazilian teaching hospital. *Clinics*, 65(6), 569–573. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000600002>

Cheng, K. K. F., Chang, A. M., & Yuen, M. P. (2004). Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *European Journal of Cancer*, 40(8), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.10.023>



- Chiorazzi, N. (2013). Chronic lymphocytic leukemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 29 (4), 211–212.  
<https://doi.org/10.1097/00062752-200007000-00005>
- Chitapanarux, I., Tungkasamit, T., Petsuksiri, J., Kannarunimit, D., Katanyoo, K., Chakkabat, C., ... Traisathit, P. (2018). Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 26(3), 879–886.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-017-3904-4>
- Cinausero, M., Aprile, G., Ermacora, P., Basile, D., Vitale, M. G., Fanotto, V., ... Sonis, S. T. (2017). New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN), 1–16.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00354>
- Cowan, G. M., & Lockey, R. F. (2014). Oral Manifestations of Allergic, Infectious, and Immune-mediated Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(6), 686–696.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.07.001>
- Danese, M. D., Griffiths, R. I., Gleeson, M., Satram-hoang, S., Knopf, K., Reyes, C., ... Reyes, C. (2011). An observational study of outcomes after initial infused therapy in Medicare patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia An observational study of outcomes after initial infused therapy in Medicare patients diagnosed with chronic lymphocytic leuk. *Blood*, 117(13), 3505–3513.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301929>
- de Moraes, E. F., Lira, J. A. da S., Macedo, R. A. de P., dos Santos, K. S.,

- Elias, C. T. V., & Moraes, M. L. S. de A. (2014). Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Academia Espa. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20140015>
- Devita, V. T., & Chu, E. (2018). *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual* (pp. 1-4). United States of America: Jones & Bartlett Learning.
- Dickens, E., & Ahmed, S. (2018). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (United Kingdom)*, 36(3), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.12.002>
- Dores, G. M., Devesa, S. S., Curtis, R. E., Linet, M. S., Morton, L. M., Dores, G. M., ... Morton, L. M. (2011). Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*, 119(1), 34–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347872>.The
- Fogliato, L., Daudt, L., Bittencourt, H. N. S., & Cruz, M. S. (2003). Leucemia Mielóide Aguda : perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS Acute Myelogenous Leukemia : two decades overview – Hematology Service. *Rev Bras Hematol Hemotr*, 25(1), 17–24. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842003000100004>
- Gamper, E. M., Zabernigg, A., Wintner, L. M., Giesinger, J. M., Oberguggenberger, A., Kemmler, G., ... Holzner, B. (2012). Coming to your senses: Detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(6), 880–895. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.11.011>

- Girish Babu, K., Mathew, J., Doddamani, G., Narasimhaiah, J., & Naik, L. K. (2016). Oral health of children with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Journal of Orofacial Sciences*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.4103/0975-8844.181915>
- Glazar, I., Prpic, J., Muhvic-Urek, M., & Pezelj-Ribaric, S. (2017). Identification of *Candida* spp. in the oral cavity in patients with malignant diseases. *Vojnosanitetski Pregled*, 74(11), 1066–1070. <https://doi.org/10.2298/VSP151125295G>
- Gordón-Núñez, M., Pereira Pinto, L., Souza, B., Oliveira, P., & Fernandes, M. (2005). Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Avances En Odontoestomatología*, 21(3), 127–139. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852005000300002>
- Grando, L. J., Mello, A. L. S. F., Salvato, L., Brancher, A. P., Del Moral, J. A. G., & Steffenello-Durigon, G. (2015). Impact of leukemia and lymphoma chemotherapy on oral cavity and quality of life. *Special Care in Dentistry*, 35(5), 236–242. <https://doi.org/10.1111/scd.12113>
- Guan, G., & Firth, N. (2015). Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: A case report. *Australian Dental Journal*, 60(1), 123–127. <https://doi.org/10.1111/adj.12272>
- Hehlmann, R., Hochhaus, A., & Baccarani, M. (2007). Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 370(9584), 342–350. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
- Hespanhol, F. L., Tinoco, E. M. B., Teixeira, H. G. de C., Falabella, M. E. V., & Assis, N. M. de S. P. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(suppl 1), 1085–1094. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016>

- Holt, E. R., Potts, T., Toon, R., & Yoder, M. (2015). Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team. *Journal for Nurse Practitioners*, 11(2), 253–257. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.09.010>
- Jensen, S. B., Pedersen, A. M., Reibel, J., & Nauntofte, B. (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(4), 207–225. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0407-7>
- Khan, S. A., & Wingard, J. R. (2001). Infection and mucosal injury in cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 0277(29), 31–36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003437>
- Kreuger, M., Savoldi, L., HOFFMANN, S., & DIEGOL, N. M. (2011). Complicações Orais em Pacientes em Tratamento Quimioterápico na Unacon, no município de Itajaí/SC. *Revista Da Faculdade ...*, 39–47. <https://doi.org/10.15600/2238-1236/fol.v21n1p39-47>
- Lalla, R. V., Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D. J., ... Brennan, M. T. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>
- Lalla, R. V., Saunders, D. P., & Peterson, D. E. (2014). Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of Oral

- Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61–77. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
- Levi, L. E., & Lalla, R. V. (2018). Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.009>
- Lim, H. C., & Kim, C. S. (2014). Oral signs of acute leukemia for early detection. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 44(6), 293–299. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.6.293>
- Lopes, I. A., Nogueira, D. N., & al, I. A. (2012). Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 12(1), 113–119. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2012.121.18>
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... Murray, C. J. L. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., & Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*, 14(12), 1165–1174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70442-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70442-X)
- Macedo, R. A. de P., Morais, E. F. de, Dantas, A. N., & Morais, M. de L. S. de A. (2015). Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review. *Revista Dor*, 16(3), 221–226. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150044>

- Miller, M. M., Donald, D. V, & Hagemann, T. M. (2012). Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT : The Official Journal of PPAG*, 17(4), 340–350. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.340>
- Oliveira, P. A., Colaço, A., Chaves, R., Guedes-Pinto, H., De-La-Cruz P., L. F., & Lopes, C. (2007). Chemical carcinogenesis. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 79(4), 593–616. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652007000400004>
- Padmini, C., & Bai, K. Y. (2014). Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematology*, 2014(1), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/895721>
- Pavlů, J., & Apperley, J. F. (2013). Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 8(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s11899-012-0149-7>
- Péus, D., Newcomb, N., & Hofer, S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-72>
- Plemons, J. M., Al-Hashimi, I., & Marek, C. L. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 145(8), 867–873. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
- Qin, Y.-T., Zhang, Y., Wu, F., Su, Y., Lu, G.-N., e Wang, R.-S. (2014). Association between MTHFR polymorphisms and acute myeloid leukemia risk: a meta-analysis. *PloS One*, 9(2), e88823. doi:

10.1371/journal.pone.0088823

Roboz, G. J. (2012). Current treatment of acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Oncology*, 24(6), 711–719. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328358f62d>

Rodríguez-Caballero, A., Torres-Lagares, D., Robles-García, M., Pachón-Ibáñez, J., González-Padilla, D., & Gutiérrez-Pérez, J. L. (2012). Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(2), 225–238. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.011>

Rose-Inman, H., & Kuehl, D. (2014). Acute leukemia. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(3), 579–596. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.004>

Ryan, B. M., & Faupel-Badger, J. M. (2016). The hallmarks of premalignant conditions: A molecular basis for cancer prevention. *Seminars in Oncology*, 43(1), 22–35. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.007>

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal of Clinicians.*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.

Santos, V. I., Anbinder, A. L., & Cavalcante, A. S. R. (2003). Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Cienc Odontol Bras*, 6(2), 49–57. <https://doi.org/10.14295/bds.2003.v6i2.325>

Shankarapillai, R., Nair, M. A., George, R., & Walsh, L. J. (2010). Periodontal and gingival parameters in young adults with acute myeloid leukaemia in Kerala, South India. *Oral Health & Preventive Dentistry*,

- 8(4), 395–400. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a19976>
- Soares, A. F., Aquino, A. R. L. de, Carvalho, C. H. P. de, Nonaka, C. F. W., Almeida, D., & Pinto, L. P. (2011). Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Brazilian Dental Journal*, 22(4), 312–316. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000400009>
- Stringer, A. M., & Logan, R. M. (2015). The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 44(2), 81–87. <https://doi.org/10.1111/jop.12152>
- Sweeney, M. P., Bagg, J., Baxter, W. P., & Aitchison, T. C. (1998). Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncology*, 34(2), 123–126. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00076-6)
- Velten, D. B., Zandonade, E., & Monteiro de Barros Miotto, M. H. (2017). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 17(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0331-8>
- Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M. (2007). Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 73(4), 562–568. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30110-5)
- Wagner, G., Fenchel, K., Back, W., Schulz, A., & Sachse, M. M. (2012). Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(1), 27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x>



- Walsh, L. J. (2010). Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Australian Dental Journal*, 55 Suppl 1, 66–77. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01201.x>
- WHO (2014). World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponível em <<  
[http://www.who.int/cancer/publications/WRC\\_2014/en/>>](http://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/>>) [consultado em 29/09/2018].
- Wong, H. M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 581795. <https://doi.org/10.1155/2014/581795>
- Wróbel, T., Gębura, K., Wysoczańska, B., Jaźwiec, B., Dobrzyńska, O., Mazur, G., ... Bogunia-Kubik, K. (2014). IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(9), 1551–5. doi:10.1007/s00432-014-1674-7
- Yamamoto, M., & Figueiredo, V. L. P. (2005). Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar Epidemiology of chronic lymphocytic leukemia and familial chronic lymphocytic leukemia. *Bras. Hematol. Hemoter*, 27(4), 229–232. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000400002>
- Zimmermann C, Meurer I, Grando LJ, Gonzaga del Moral JA, Da Silva Rath IB, S. T. S. (2015). Dental Treatment in Patients with Leukemia. *Journal of Oncology*, January, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2015/571739>